

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU HASTALARINDA BİSFENOL A (BPA)
DÜZEYLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DUYGU DEĞİRMENCİOĞLU GÖK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜY. FATMA TUYGAR OKUTUCU

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Duygu DEĞİRMENCİOĞLU GÖK	Sınav tarihi: 15 / 03 / 2023
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üy. Fatma TUYGAR OKUTUCU	
Tezin Konusu : Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Bisfenol A (BPA) Düzeyleri ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR	
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne	
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)	
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

III. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Halil ÖZCAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üy. Esat Fahri AYDIN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üy. Fatma TUYGAR OKUTUCU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2 Tarihçe	5
2.1.3 Epidemiyoloji	7
2.1.4. DEHB Tanı Kriterleri	9
2.1.5. DEHB'ye Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar	12
2.1.6. Etyopatogenez	14
2.1.6.1. Genetik Faktörler	15
2.1.6.2. Çevresel Faktörler	16
2.1.6.3. Psikososyal Faktörler	19
2.1.6.4. Nörokimyasal Faktörler	20
2.1.6.5. Nöroanatomik Faktörler ve Nöral Ağlar	22
2.1.6.6. Nörofizyolojik Veriler	24
2.1.6.7. DEHB ve Disbiyozis	25
2.1.7. DEHB ve Bilişsel İşlevler	27
2.1.7.1. Bellek	28

2.1.7.2. Dikkat	29
2.1.7.3. Yürütücü İşlevler	29
2.1.8. DEHB ve Nöropsikolojik Testler	30
2.1.9. Tedavi ve Sonuç	32
2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler	33
2.2.1. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere Maruziyet	34
2.2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Etki Mekanizmaları	34
2.2.3. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin İnsan Sağlığına Etkileri	36
2.2.4. Bisfenol A (BPA)	37
2.2.4.1. Bisfenol A'nın Reseptör Düzeyindeki Etkileri	40
2.2.4.2. Bisfenol A ve Nörogelişimsel Bozukluklar	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	52
3.1. Araştırmanın Tasarımı	52
3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi	52
3.3. Veri Toplama Araçları	55
3.3.1. Klinik ve Sosyodemografik Veri Formu	55
3.3.2. Plastik Maruziyeti Ölçeği	55
3.3.3. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)	56
3.3.4. DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in Adults) Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme Ölçeği	56
3.3.5. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)	57
3.3.6. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği	57
3.4. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	58
3.4.1. Stroop Testi TBAG Formu	58

3.4.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test- WCST)	60
3.5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	61
3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analiz	61
3.7. İstatistiksel Analiz	62
4.BULGULAR	63
4.1. DEHB'li Hastalar ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	63
4.2. Erişkin DEHB Hastalarının Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları	70
4.3. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bisfenol A Düzeylerinin ve Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması	71
4.4. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Bisfenol A Düzeyleri ile Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	73
4.5. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Testlerinin Karşılaştırması	73
4.6. Erişkin DEHB Hastalarında Bilişsel İşlev Test Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	76
4.7. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	79
4.8. Erişkin DEHB Hastalarında Bisfenol A düzeyi ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	82
4.9. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyi ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	83
4.10. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	85
4.11. Serum Bisfenol A Düzeyinin Erişkin DEHB'yi Predikte Edici Etkisinin Değerlendirilmesi.....	88

5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	109
7. KAYNAKLAR	111
EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	145
EK-2. Sosyodemografik Veri Formu	146
EK-3. Plastik Maruziyet Ölçeği	148
EK-4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (25 Maddelik Kısa Form)	149
EK-5. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği	150
EK-6. Stroop Testi TBAG Formu	151
EK-7. Wisconsin Kart Eşleme Testi Cevap Formu	152
EK-8. DIVA 2.0 (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme)	153

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 2. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin Ortalama Değerler Açısından Karşılaştırılması...	65
Tablo 3. Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 4. Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Ortalama Değerler Açısından Karşılaştırılması	68
Tablo 5. Katılımcıların Alkol, Sigara ve Madde Kullanımları Açısından Karşılaştırılması	68
Tablo 6. Katılımcıların Prenatal Dönem ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 7. Erişkin DEHB Hastalarının Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları	71
Tablo 8. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bisfenol A Düzeylerinin ve Plastik Maruziyeti Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	72
Tablo 9. Katılımcıların Bisfenol A Düzeylerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması	72
Tablo 10. Hasta Grubu, Kontrol Grubu ve Tüm Katılımcılarda Serum Bisfenol A Düzeyleri ile Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	73
Tablo 11. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Stroop Testi Puanlarının Karşılaştırması.....	74
Tablo 12. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanlarının Karşılaştırması	75
Tablo 13. Erişkin DEHB Hastalarında Stroop Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	77
Tablo 14. Erişkin DEHB Hastalarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	79
Tablo 15. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	80
Tablo 16. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	81
Tablo 17. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	82
Tablo 18. Erişkin DEHB hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyinin Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği İş Alanı Alt Ölçeği Puanı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi.....	83
Tablo 19. Erişkin DEHB Hastalarında Bisfenol A Düzeyi ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	83
Tablo 20. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyinin Stroop Testi 4. Bölüm Hata Sayısına Etkisinin Değerlendirilmesi	84
Tablo 21. Erişkin DEHB Hasta Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	85
Tablo 22. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	85

Tablo 23. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi	86
--	-----------

Tablo 24. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyinin Stroop 1. Bölüm Süre, Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Yanlış Sayısı, Toplam Doğru Sayısı ve Perseveratif Olmayan Hata Sayısı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	87
---	-----------

Tablo 25. Serum Bisfenol A Düzeyinin Erişkin DEHB'yi Predikte Edici Etkisinin Değerlendirilmesi.....	88
---	-----------



KISALTMALAR DİZİNİ

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

PCB: Poliklorlu Bifeniller

EDC: Endokrin Bozucu Kimyasallar

BPA: Bisfenol A

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

ST: Stroop Test

WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

DMN: Varsayılan Mod Ağı

ERP: Olaya İlişkin Potansiyel

CPT: Sürekli Performans Testi

EFSA: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi

NOAEL: Yan Etki Gözlenmeyen Doz

EPA: Çevre Koruma Ajansı

LTP: Uzun Süreli Potansiyalizasyon

SCID- 5: DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

DIVA 2.0: DIVA 2.0 Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme Ölçeği

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmasının hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üy. Fatma TUYGAR OKUTUCU'ya, uzmanlık eğitimim sürecinde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli hocalarım Dr. Öğr. Üy. Hacer Akgül Ceyhun, Dr. Öğr. Üy. Esat Fahri Aydın, Doç. Dr. Halil Özcan, Dr. Öğr. Üy. Serap Sarı ve Dr. Öğr. Üy. Ömer Faruk Uygur'a, tez çalışmamın biyokimyasal aşamalarında desteği ve katkıları için Doç. Dr. Nurinnisa Öztürk hocama ve tüm Atatürk Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonum süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üy. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, Dr. Öğr. Üy. Abdullah BOZKURT, Dr. Öğr. Üy. Mehmet Akif AKINCI hocalarıma ve tüm Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı asistan hekim arkadaşlarıma, Nöroloji rotasyonum süresince katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve asistan hekim arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraberce çalıştığım, desteğini ve dostluğunu hep hissettiğim asistan arkadaşım Ece DAĞDEMİR'e ve beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Psikiyatri Kliniğimizin değerli hemşirelerine, personellerine ve tıbbi sekreterlerimize içten teşekkür ederim.

Hayatım boyunca emekleri, destekleri ve sonsuz sevgileri ile hep yanımda olan babam Ayhan DEĞİRMENCİOĞLU, annem Ayşe DEĞİRMENCİOĞLU ve ablam Demet DEĞİRMENCİOĞLU'na; her daim sevgisi, ilgisi ve desteğiyle yanımda olan eşim Halil GÖK'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Bisfenol A (BPA) Düzeyleri ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: DEHB etiyolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, etiyolojide genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir. DEHB etiyolojisindeki çevresel faktörler açısından araştırmaların devam ettiği bir alan Endokrin Bozucu Kimyasal (EDC) maruziyetidir. Günlük yaşamda en sık karşılaşılan Endokrin Bozucu Kimyasallardan biri olan Bisfenol A maruziyeti ile, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bilişsel işlevlerde bozulmalar, duygu düzenleme sorunları, davranış problemleri gibi bozukluklar arasında ilişkiler bildirilmektedir. Çalışmamızda erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastalarında Bisfenol A maruziyetinin, serumda Bisfenol A düzeylerinin ölçülerek bilişsel işlevler ve işlevsellik üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmamıza polikliniğimize başvuran Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı bulunan 45 hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara DIVA 2.0 (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme) tanısal görüşme ölçeği ve DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) envanteri uygulandı. Tüm katılımcılar tarafından çalışmamızın sosyodemografik veri formu ve plastik kullanım alışkanlıklarının değerlendirildiği Plastik Maruziyeti Ölçeği dolduruldu. DEHB grubundaki katılımcılar tarafından Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (25 maddelik kısa form) ve Sheehan Yeti Yitimi ölçeği dolduruldu. Tüm katılımcılardan klinik değerlendirmenin ardından BPA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:30-09:30 arası kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra aynı gün bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılara Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve Stroop Testi (ST) uygulandı. Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme Testleri öncesinde katılımcıların renkli görme bozukluklarının olmadığı Ishihara Renkli Görme Testi ile doğrulandı.

Bulgular: DEHB hasta grubunun serum Bisfenol A düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. Katılımcıların Plastik Maruziyeti Ölçeği ile değerlendirilen plastik kullanım alışkanlıklarında hasta ve kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmadı ve Plastik Kullanım Ölçeği puanları ile Bisfenol A düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. DEHB hasta grubunda Stroop testi 2.,3.,4. ve 5. Bölüm süre, hata ve düzeltme puanları sağlıklı kontrol grubu puanlarından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. DEHB

hasta grubunda Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı puanları hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. DEHB hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyindeki bir birimlik artışın Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı puanını 0,018 birim arttırdığı saptandı. Serum Bisfenol A düzeyleri ile bilişsel işlev test puanları arasında belirgin ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda erişkin DEHB hastalarının serum Bisfenol A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Serum Bisfenol A düzeylerinin Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme Testleri ile değerlendirdiğimiz bilişsel işlevlere ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ile değerlendirdiğimiz işlevselliğe belirgin bir etkisi olmadığı ancak erişkin DEHB hastalarında Bisfenol A düzeylerindeki artışın Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanlarındaki artışa etkisinin bulunduğu saptanmıştır. Erişkin DEHB hastalarının, halihazırda DEHB semptomları sebebiyle mesleki işlevselliklerinin bozuk olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda saptadığımız bu ilişki önem taşımaktadır. Çalışmamızın, erişkin DEHB hastalarında Endokrin Bozucu Kimyasal maruziyetlerinin bilişsel işlevler ve işlevsellik alanlarına etkisi ile beraber değerlendirilmesi ve Endokrin Bozucu Kimyasal Madde maruziyetlerinin başta DEHB olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluktaki etkilerinin belirlenmesi açısından gelecek çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: DEHB, Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler, Bisfenol A, Bilişsel İşlevler

ABSTRACT

Evaluation of the Relation Between Bisphenol A (BPA) Levels and Cognitive Functions in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Patients

Objective: Although the underlying mechanisms in the etiology of ADHD have not been fully elucidated, it is known that genetic, environmental and psychosocial factors have a role in the etiology. An area where researches continue in terms of environmental factors in the etiology of ADHD is Endocrine Disrupting Chemical (EDC) exposure. Relations have been reported between exposure to Bisphenol A, one of the most frequently encountered Endocrine Disrupting Chemicals, and disorders such as attention deficit and hyperactivity disorder, cognitive dysfunction, emotion regulation problems and behavioral problems. In our study, it is aimed to evaluate the effect of Bisphenol A exposure on cognitive functions and functionality by measuring serum Bisphenol A levels in adult patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and to compare the obtained data with the healthy control group.

Method: Forty-five patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder applied to our outpatient clinic and 45 healthy controls were included in our study. The DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in Adults) diagnostic interview scale and the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5) inventory were administered to the participants. The sociodemographic data form of our study and the Plastic Exposure Scale, in which plastic use habits were evaluated, were filled in by all participants. Wender Utah Rating Scale (25-item short form) and Sheehan Disability Scale were filled in by participants in the ADHD group. After the clinical evaluation, blood samples were taken from all participants between 08:30 and 09:30 in the morning after at least 8 hours of fasting to determine BPA levels. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Test (ST) were applied to all participants on the same day after blood samples were taken to evaluate their cognitive functions. Before the Stroop and Wisconsin Card Sorting Tests, it was confirmed by the Ishihara Color Vision Test that the participants did not have color vision disorders.

Results: Serum Bisphenol A levels of the ADHD patient group were found to be significantly higher than the healthy control group. There was no significant difference between the patient and control groups in the plastic use habits of the participants as assessed by the Plastic Exposure Scale, and no correlation was found between the Plastic Use Scale scores and Bisphenol A levels. Episodes of 2,3,4 and 5 of Stroop test in ADHD patient group were found to be significantly higher than the scores of the healthy control group in

terms of time, error and correction scores. Wisconsin Card Sorting Test total errors, perseverative reactions, perseverative errors, and the non-perseverative errors were found to be significantly higher in the ADHD patient group compared to the control group. Wisconsin Card Sorting Test total correct number and conceptual level responses of the healthy control group were found to be significantly higher than the patient group. It was determined that a one-unit increase in serum Bisphenol A level in the ADHD patient group increased the Sheehan Disability Scale work area score by 0.018 units. There was no significant relation determined between serum Bisphenol A levels and cognitive function test scores.

Conclusion: Serum Bisphenol A levels of adult ADHD patients were found to be significantly higher than healthy controls in our study. It was found that serum Bisphenol A levels did not have a significant effect on the cognitive functions evaluated with the Stroop and Wisconsin Card Sorting Tests and on the functionality evaluated with the Sheehan Disability Scale, but the increase in Bisphenol A levels in adult ADHD patients had an effect on the increase in the Sheehan Disability Scale work area subscale scores. Considering that adult ADHD patients currently have impaired occupational functionality due to ADHD symptoms, this relation found in our study is important. We think that our study may guide future studies in terms of evaluating the effects of Endocrine Disruptive Chemical exposures on cognitive functions and functionality areas in adult ADHD patients and determining the effects of Endocrine Disruptive Chemicals exposures on many psychiatric disorders, especially ADHD.

Keywords: ADHD, Endocrine Disrupting Chemicals, Bisphenol A, Cognitive Functions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan ve erişkinlikte devam edebilen, temel semptomları dikkati odaklamada ve sürdürmede eksiklikler, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize olan, kişilerin psikolojik, sosyal, eğitim ve mesleki alanlarda işlevselliğini bozan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB'nin çocuk ve ergenlerdeki sıklığı %5-10, yetişkinlerdeki sıklığı ise yaklaşık %4 olarak bildirilmektedir (2-5).

DEHB etiolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, etiolojide genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir (6). Çocukluk çağında DEHB üzerine yapılan ikiz çalışmalarının meta-analizlerinden elde edilen bilgilerde, %70 ile %80 arasında kalıtsallık tahminleri bildirilmiştir (7,8).

DEHB etiolojisinin önemli bir kısmında genetik faktörler etkili olsa da, kurşun, sigara dumanı, alkol ve poliklorlu bifeniller(PCB'ler) gibi toksik maddelere fetal maruziyet, hipoksiye yol açan gebelik ve doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı gibi birçok çevresel risk faktörünün ve potansiyel gen-çevre etkileşimlerinin de bozukluk riskini artırdığı çalışmalarca gösterilmiştir (9). DEHB ile ilişkili varyansın %10 ila %40'ının çevresel faktörlerden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (10). DEHB etiolojisindeki çevresel faktörler açısından araştırmaların devam ettiği bir alan Endokrin Bozucu Kimyasal (EDC) maruziyetidir.

Endokrin Bozucu Kimyasallar (EDC'ler), "Hormon etkisinin herhangi bir yönüne müdahale edebilen eksojen bir kimyasal veya kimyasalların karışımı" olarak tanımlanan, çevre ve insan sağlığı için küresel bir sorun oluşturan kimyasal maddelerdir (11). Endokrin bozucu kimyasallar, plastik şişeler ve metal gıda kutuları, tıbbi cihazlar, deterjanlar, alev geciktiriciler, gıdalar, oyuncaklar, kozmetik ürünleri, ilaçlar ve pestisitler gibi günlük hayatta sıkça kullanımı olan birçok materyalde bulunmaktadır. İnsanların EDC'lere maruz kalması, gıdalar, su ve tozların oral olarak alınması, havadaki gazların ve partiküllerin solunması ve deri yoluyla gerçekleşir (12). Bisfenol türevleri (özellikle Bisfenol A), poliklorlu bifeniller, dioksinler, ftalatlar, ağır metaller ve pestisitler yaygın kullanılan endokrin bozucu kimyasallara örnek olarak verilebilir.

Endokrin bozucu kimyasal maddeler, hormonların sentezi, salınımı, taşınması, metabolizması, bağlanması, atılımı ve işlevlerine etki edebilir; ayrıca hormon reseptörleriyle de etkileşebilir (13). Endokrin bozucu kimyasalların, kardiyovasküler problemler, diyabet,

obezite, üreme anormallikleri, tiroid problemleri ve neoplazm gibi birçok kronik hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir (14). Kriptorşidizm, hipospadias, testiküler kanserler, prostat kanseri, puberte prekoks, fertilite problemleri, polikistik over sendromu, endometriozis, uterin fibrinoidler, zeka geriliği, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar, biliş, öğrenme ve hafızadaki eksiklikler, serebral palsi gibi bir çok hastalığın etyopatogenezinde endokrin bozucu kimyasalların rolü olabileceği düşünülmektedir (15).

Bisfenol A (BPA), polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde ve termal kağıtta katkı maddesi olarak kullanılan, günlük yaşamda en sık maruz kaldığımız endokrin bozucu kimyasallardan biridir (16). İnsanlar, plastik yiyecek ve içecek kapları, konserve yiyecekler, tıbbi cihazlar, diş macunları ve faturalar yoluyla BPA'ya maruz kalmaktadır (17,18). Bir çok çalışmada BPA'nın insanlarda serum, idrar, amniyotik sıvı, foliküler sıvı, plasenta dokusu ve göbek kordonu kanında ölçülebileceği gösterilmiştir (19).

Bisfenol A'nın östrojenik bir aktiviteye sahip olduğu ve beyin yapısını ve işlevini bozduğu laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (20,21). Hayvan çalışmaları, gestasyonel BPA maruziyetinin normal nörogelişimi bozarak saldırganlığı, kaygı düzeyini, keşif davranışlarını, uzamsal bellek ve bilişsel işlevleri etkilediğini göstermiştir (22–24).

Bisfenol A'ya (BPA) maruz kalma ile DEHB gibi çocukluk çağı nörodavranışsal bozuklukları arasındaki olası ilişkiyle ilgili araştırmalar son yıllarda artmaktadır (25). Literatürde hem prenatal hem de çocukluk çağı Bisfenol A maruziyetleri ile, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranış problemleri, bilişsel işlevlerde bozulmalar, duyu düzenleme sorunları, anksiyete ve depresyon gibi bozukluklar arasında bağlantılar bildirilmektedir (16,25–32). Mevcut literatür verileri, BPA gibi endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin DEHB etyopatogenezinde rol oynayan çevresel faktörlerden olabileceğini, aynı zamanda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu semptomlarını ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastalarında Bisfenol A maruziyetinin, serumda Bisfenol A düzeylerinin ölçülerek bilişsel işlevler ve işlevsellik üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Literatüre göre; şimdiye kadar erişkin DEHB hastalarında BPA seviyelerinin bilişsel işlevler ve işlevsellik ile ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hasta grubunda BPA düzeylerinin yüksek görülebileceğini, BPA düzeylerinin yüksek saptandığı bireylerde Stroop testi ve Wisconsin Kart Eşleme testleri ile değerlendireceğimiz bilişsel işlevlerde ve işlevsellikte etkilene görülebileceğini varsaydık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan ve erişkinlikte devam edebilen, temel semptomları süregelen olarak dikkati odaklamada ve sürdürmede eksiklikler, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize olan, kişilerin psikolojik, sosyal, eğitim ve mesleki alanlarda işlevselliğini bozan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB çocuk ve ergenlerde %5-10, yetişkinlerde ise yaklaşık %4 sıklıkta görülmekte olup, çocukluk çağı DEHB olgularının yaklaşık %60-80'inin yetişkinlikte de semptomları devam etmektedir (2–5,33).

DEHB'nin temel belirtileri hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüselliktir. Erişkinlerde dikkat eksikliği belirtileri; yapılacak işleri hatırlama, zamanı ayarlama, plan yapma, başlanan işi bitirme ve işleri düzenlemede zorluk ile kendini gösteren dikkatin kolay dağılması ve dikkatin sürdürülmesinde yaşanan sorunlarla karakterizedir (34). Hiperaktivite belirtileri erişkinlikte uzun süre oturması gereken durumlardan kaçınma, çok konuşma, aşırı spor yapma, iç huzursuzluk olarak görülebilirken; dürtüsellik belirtileri ise düşük engellenme eşiği ile karakterizedir ve sabırsızlık, yanıtları geciktirmede zorluk, sıra bekleme güçlüğü, başkalarını engelleme ya da başkalarının etkinliklerinin arasına girme, kontrolsüz para harcama, uygunsuz cinsel davranışlar, toplum kurallarına ve trafik kurallarına uymakta güçlük şeklinde kendini göstermektedir (34,35). Ayrıca affektif labilite, öfke patlamaları, strese karşı azalmış tolerans, artmış duygusal tepkisellik, düzensizlik gibi özelliklerin DEHB tanılı erişkinlerde sık görüldüğü bildirilmektedir (36).

Araştırmalar, temel çocukluk semptomlarının gelişimle birlikte bazen değişebildiğini göstermektedir; hiperaktivite sıklıkla ergenlik döneminde azalmakta, dikkat sorunları genellikle daha kalıcı olarak devam etmekte, dürtüsellik belirtileri ise yürütücü işlevlerdeki bozukluklarla kendini daha çok göstermekte olup, değişen semptomlar erişkinde yürütücü işlevlerdeki ve emosyon regülasyonundaki zorlukların daha açık bir şekilde görülmesine yol açmaktadır (37).

DEHB tanısı almış bireyler okul çağlarında akademik başarısızlıklar, disiplin cezaları, okuldan atılma, sınıfta kalma ve düşük eğitim düzeyi; erişkin dönemlerinde ise romantik ilişkilerde başarısızlık, evlilik sorunları, boşanma, cinsel yolla bulaşan hastalıklara sık

yakalanma, sık iş değiştirme, işsizlik, düşük gelir düzeyi, trafik cezaları, sosyal yaşam ve kurallara uyum zorlukları ve adli sorunlar, riskli davranışlar, alkol ve madde kullanımı gibi sorunlu yaşam olayları ile sıkça karşılaşmaktadır (38).

2.1.2 Tarihçe

Literatürde Alman hekim Melchior Adam Weikard'ın 1775 tarihli bir tıp ders kitabında dikkat bozukluklarını anlatan bölümü ile tıbbi literatürde bugüne kadar bilinen ilk dikkat bozuklukları tanımını yaptığı, 1789 yılında ise İskoç hekim Crichton tarafından DEHB'nin özellikle dikkatsiz alt tipi kliniğine benzeyen bir tablo tanımlandığı, 1700lü yıllardaki bu kaynakların bugün DEHB olarak bilinen sendroma tıbbi literatürde en eski referanslar olduğu bildirilmektedir (39–42)

Ayrıca DEHB'nin tipik bulguları 1846 yılında Heinrich Hoffman tarafından basılmış olan bir çocuk kitabında da tanımlanmıştır (42–44).

1902 yılında George Still tarafından, sürekli dikkat, özdenetim ve öğrenme sorunları gösteren çocuklar ile yaptığı araştırmalar sonucunda “Defects in Moral Control” adı altında, hiperaktivite, dikkat problemleri, öğrenme güçlükleri ve davranım problemlerini içeren belirtiler kümesi tanımlanmış ve böylece dikkat eksikliği ve davranım sorunları olan çocukların varlığına dikkat çekilmiştir (40–43,45). Still tarafından “ahlaki kontrolde bir defekt” taşıdığı düşünölen bu çocuklardaki klinik tablonun etyolojisinde çevresel etkenler rol oynayabilse de büyük olasılıkla genetik nedenlerin rolü olduğu belirtilmiştir (38,46).

Birinci Dünya Savaşı sonrası başlayan dünya çapındaki Influenza salgını sonrası ensefalit geçiren ve hayatta kalan çocuklarda huzursuzluk, duygusal dengesizlik, dikkatsizlik, öğrenme güçlükleri, antisosyal davranışlar, dürtüsellik, kolay uyarılabilirlik ve hiperaktivite semptomları gözlenmiş ve bu tablo “postensefalitik davranış bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (42,43,47). Daha sonraları benzeri klinik tablolar özellikle beyin sapında gerçekleşen organik beyin hasarına bağlı olduğu düşünölenek “beyin hasarlı çocuk sendromu” olarak adlandırılmış, benzer davranışsal belirtileri olan ancak beyin hasarına dair net bir kanıt olmayan vakalar saptandıkça, “beyin hasarlı çocuk sendromu” kavramı yerini yavaş yavaş “minimal beyin hasarı” kavramına ve daha sonra “minimal beyin disfonksiyonu” kavramına bırakmıştır (42,43,47,48).

1937'de Charles Bradley rasemik bir amfetamin olan Benzedrin'in hiperaktivitesi ve davranış sorunları olan çocuklarda kullanılmasıyla hiperaktivitede ve davranış sorunlarında

azalma, okul performansında düzelme saptandığını belirtmiş ve bu belirtiler topluluğunu “Minimal Beyin Disfonksiyonu ya da hasarı” olarak adlandırmıştır (42,46,47,49–51). Sonraki yıllardaki çalışmalarında Benzedrin tedavisinden yararlanma olasılığı en yüksek olan çocukları “kısa dikkat süresi, diskalkuli, duygudurum değişkenliği, hiperaktivite, dürtüsellik ve zayıf hafıza ile karakterize” olarak tanımlamıştır (42,50).

Laufer ve arkadaşları, çocuklarda hiperaktivite, kısa dikkat süresi, konsantrasyon güçlükleri, dürtüsellik, irritabilite, kötü okul başarısı semptomlarıyla karakterize tablonun “minimal beyin disfonksiyonu” olarak tanımlanmasının yetersiz olduğunu belirterek tabloyu “hiperkinetik sendrom” olarak tanımlamıştır (52). 1950'lerin sonlarında, "hiperkinetik dürtü bozukluğu" veya "hiperaktif çocuk sendromu" gibi tanımlamalar da kullanılmıştır (47,53,54).

DEHB'nin erişkin dönemde de sürebildiği, ilk kez Hartocollis tarafından 1968'de ergen ve genç erişkin dönemdeki olgularının değerlendirmelerini yayınladığı makalesinde belirtilmiştir (46,55).

DEHB, ilk olarak Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın ikinci baskısında (DSM-II) “Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu” olarak tanımlanmış ve bu terimle bozukluğun temel özelliği olan hiperaktiviteye vurgu yapılmıştır (38,56). 1970 ve 1980li yıllarda dikkatin sürdürülmesi, dürtü kontrolü ve yönetici işlevlerde sorunların temel zorluğu oluşturduğu ve hiperaktivitenin ikincil olduğu düşünülmüştür (38). Böylelikle 1980 yılında yayınlanan DSM-III'de bozukluk “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak yer almış ve ‘hiperaktivitenin eşlik ettiği’, ‘hiperaktivitenin eşlik etmediği’ ve yetişkinlikte de belirtilerin devam ettiği ‘rezidüel alt tip’ şeklinde 3 alt tip tanımlanmıştır, ayrıca semptomların en az 6 aydır var olması ve başlangıcının 7 yaşından önce olması gerektiği belirtilmiştir (46,57). 1987 de yayımlanan DSM-III'ün gözden geçirilmiş halinde ise bozukluk, ilk kez halen kullanılmakta olan terim olan “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak tanımlanmış ve DEHB'li çocukların yaklaşık %30'unda belirtilerin erişkinlikte devam ettiği belirtilmiştir (46,58).

DSM-IV ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerinde DEHB, hiperaktivite ve dürtüsellüğün ön planda olduğu tip, dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip ve her iki gruptan da belirti taşıyanların bulunduğu bileşik tip şeklinde üç alt tipe ayrılmış şekilde belirtilmiştir (38,59–61). DEHB semptomlarının en az 6 aydır devam ediyor olması ve bulguların anlamlı olabilmesi için gelişim düzeyi ile uyumsuz olması gerekliliği vurgulanmış, DEHB'nin bazı semptomlarının 7 yaşından önce başlaması gerektiği belirtilmiştir (46,59,60). DSM-IV-TR'ye göre erişkin DEHB

tanısı koyulabilmekte ancak çoğu olguda belirtilerin ergenlik ve genç erişkinlikte kaybolacağı belirtilmektedir (46,61).

DEHB, Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-9 sınıflama sisteminde "Hiperkinetik Sendrom" ismi ile yer alırken, ICD-10'da ise "Hiperkinetik Bozukluk" olarak yer almıştır (38). Ayrıca ICD-10'da DEHB semptomlarının başlangıcının 5 yaşından önce olması gerektiği ve ek olarak sıklıkla dil ve motor gelişimde gecikme görüldüğü bildirilmiştir (46).

2013 yılında yayınlanan DSM-5'de DEHB, Nörogelişimsel Bozukluklar kategorisi altında tanımlanmıştır (1). DSM-IV'de hiperaktivite ve dürtüsellik ön planda olduğu tip, dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip ve bileşik tip olarak alt tipler tanımlanırken, DSM-5'de bu alt tipler yerine "görünüm" tanımlaması kullanılmıştır (1,61). DSM-5'de belirtilerin başlangıç yaşı 7 yaş öncesinden 12 yaş öncesine çekilmiş, ayrıca 17 yaş ve üzerinde tanı koyulabilmesi için dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirti kümelerinde karşılanması gereken tanı kriteri sayısı altıdan beşe indirilmiştir (1).

2.1.3 Epidemiyoloji

DEHB'nin genel olarak çocuk ve ergenlerde %5-10, yetişkinlerde ise yaklaşık %4 sıklıkta görüldüğü, çocukluk çağı DEHB olgularının yaklaşık %60-80'inin yetişkinlikte de semptomları devam ettiği bildirilmektedir (2-5,33). Ancak Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun dünya çapında yaygınlık tahminleri oldukça heterojendir. Bu farklılığın araştırmalarda kullanılan tanı sistemlerine, kullanılan yöntemlere, bilgi kaynağına ve tanısal şartların (bozulma ve en az iki alanda görülme) aranıp aranmadığına bağlı olduğu gösterilmiştir (62).

Polanczyk ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında, çocukluk çağı DEHB olgularının dünya çapındaki prevalansı %5,29, erişkin DEHB prevalansı ise %4,4 olarak bildirilmiştir. Ayrıca DEHB'nin yaygınlık tahminlerindeki büyük değişkenliğin coğrafi farklılıklardan ziyade çalışmaların metodolojik özellikleriyle açıklanabileceği belirtilmiştir (63).

Erişkinlerde DEHB yaygınlığı birçok çalışmada farklı oranlarda bildirilmektedir. Simon ve ark, 1996 ile 2005 yılları arasında yayınlanan çalışmaların meta-analizinde erişkin DEHB yaygınlığını %2,5 olarak bildirirken, Willcut ve ark 1996 ve 2011 yılları arasında yayınlanan çalışmaların incelenmesiyle yetişkin DEHB prevalansını %5 olarak bildirmişlerdir (64,65).

Büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmaların parçası olan iki çalışmadan biri olan ABD’de Ulusal Komorbidite Araştırması sonuçlarında yetişkin DEHB prevalansı %4,4 olarak bildirilmişken, diğer büyük ölçekli çalışma olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Dünya Ruh Sağlığı Araştırmaları sonuçlarında ABD’de yetişkin DEHB prevalansı %5,2 olarak bildirilmiştir (5,66). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Dünya Ruh Sağlığı Araştırmaları sonuçlarında, 10 ülkede yürütülen toplum araştırmalarındaki veriler değerlendirilerek DSM-IV yetişkin DEHB'nin tahmini prevalansı ortalama %3,4 (%1,2-7,3 arasında değişen oranlarda) olarak belirtilmiştir (66).

Ülkemizde erişkin DEHB sıklığı ile ilişkili büyük ölçekli toplum çalışmaları mevcut değildir. Ülkemizde yapılan İstanbul’da genel erişkin psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran ya da herhangi bir tanıyla izlenmekte olan ardışık 850 hastanın tarandığı bir çalışmada yetişkin DEHB sıklığı %1.6 olarak saptanmıştır (67). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ise genel psikiyatri polikliniği ve bir aile danışmanlık merkezine ilk kez başvuran olgularda erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden tanılar taranmış, 210 olgudan oluşan genel psikiyatri polikliniği örneklemindeki erişkin DEHB yaygınlığı %14,3; 133 olgudan oluşan aile danışmanlık merkezi örneklemindeki erişkin DEHB yaygınlığı ise %9,8 olarak bildirilmiştir (68). Konya E tipi kapalı cezaevi mahkumlarında erişkin DEHB sıklığının araştırıldığı bir tez çalışmasında DEHB prevalansı mahkumlar arasında %34,6 olarak saptanmıştır (69).

Ülkemizde Üniversite öğrencilerinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı %2.6 bulunmuş olup, üniversite öğrencilerinde erişkin DEHB sıklığının değerlendirildiği bir tez çalışmasında ise DEHB tahmini sıklığı %5,9 olarak bildirilmiştir (70,71).

Ülkemizde Bipolar Affektif Bozukluğu olan hastalarda yapılan 2 farklı araştırmada DEHB sıklıkları %15,9 ve 16,3 olarak belirtilmiştir (72,73). Major Depresyonu olan olgularda intihar girişimi ve DEHB’nin değerlendirildiği bir tez çalışmasında ise intihar girişimi olan MDB olgularında %27,8 oranında, intihar girişimi olmayan MDB grubunda ise %21,1 oranında erişkin DEHB saptandığı belirtilmiştir (74).

Epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk çağı DEHB olguları için erkek:kadın cinsiyet oranı yaklaşık olarak 3-4:1 olarak bildirilmektedir (75). Bununla birlikte, DEHB’li çocuk popülasyonlarının aksine, cinsiyet oranı yetişkinlerde dengelenme eğilimindedir (75). Yetişkin DEHB olgularında erkek:kadın oranı 1,6:1’e yakın olarak bildirilmektedir (76).

Bir çok çalışmada, DEHB'nin klinik profilinin ve belirtilerinin yaşla birlikte değiştiği, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarının, dikkat eksikliği semptomlarına göre yaşla birlikte daha yüksek oranda azaldığı, dikkat eksikliği semptomlarının erişkin dönemde daha fazla oranda devam ettiği gösterilmiştir (77–80). Ayrıca yaş, toplam DEHB semptomlarındaki azalma ile de anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (77).

Yetişkin DEHB hastalarının yaklaşık %70'inin kombine tip DEHB kriterlerini, yaklaşık %25'inin dikkatsiz tip kriterlerini, %5'inden azının ise hiperaktif dürtüsel DEHB tipi kriterlerini karşıladığı bildirilmektedir (76). Bir çalışmada erişkin DEHB hastalarının yaklaşık %90'ında bulunmasıyla dikkat eksikliği belirtilerini en sık belirtiler olduğu, hastaların %62'sinde birleşik alt tip, %31'inde dikkatsiz alt tip ve %7'sinde hiperaktif/dürtüsel alt tip bulunduğu belirtilmiştir (80).

2.1.4. DEHB Tanı Kriterleri

DSM-5'e göre DEHB tanı kriterleri: (1)

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanılgılar yapar (örn. ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanılgıdır).

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örn. ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağınık).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağınık (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemedede, randevularına uymakta).

2.Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca, karşı olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “bir motor takılmış” gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarınca, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığı arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar).

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde esrikliği ya da yoksunluğu).

Olup olmadığını belirtiniz:

314.01 (F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

314.00 (F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A 1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

314.01 (F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan”la “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur (1).

2.1.5. DEHB’ye Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

DEHB tanısı olan kişilerin yaklaşık %75’inde ek bir psikiyatrik bozukluk olduğu, yaklaşık %60’ında birden çok ek psikiyatrik bozukluk olduğu ve bu durumun prognozu olumsuz etkilediği belirtilmektedir (81).

DEHB, otizm spektrum bozukluğu, iletişim bozuklukları, özgül öğrenme bozuklukları, motor bozukluklar, zihinsel yetersizlik ve tik bozuklukları olmak üzere nörogelişimsel bozukluklarla yüksek oranda eşzamanlı komorbidite göstermektedir (82). DEHB’nin aynı zamanda karşı gelme-karşı gelme bozukluğu ve davranım bozuklukları gibi davranış

problemleriyle de yüksek oranda eşzamanlı komorbidite gösterdiği, DEHB ve davranış bozukluğu olan çocukların daha fazla nörobilişsel bozukluk gösterdiği ve daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (82).

DEHB tanılı çocukların en az %50'sinde ek bir psikiyatrik bozukluk olduğu; çocuklarda DEHB'ye sıklıkla eşlik eden psikiyatrik bozuklukların karşı olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, öğrenme bozuklukları, depresif bozukluk, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları olduğu bildirilmektedir (46,83).

Nörogelişimsel bozukluklar, kaygı bozuklukları, tik bozuklukları ve karşı gelme-karşı gelme bozukluğunun çocuk gelişiminin erken dönemlerinde; depresif bozukluklar ve şiddetli davranım bozukluklarının genellikle daha sonra, ilkokul yıllarının sonlarına doğru ve ergenliğe geçiş sırasında; madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozukluklarının ise ergenlik döneminde ortaya çıkan komorbid hastalıklar olduğu belirtilmektedir (81).

Erişkin DEHB olgularının yaklaşık %65-89'unda eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu ve erişkin DEHB'de en sık görülen komorbid bozuklukların duygudurum bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, dürtü denetim bozuklukları ve yeme bozuklukları olduğu belirtilmektedir (84,85). Aynı zamanda, psikiyatrik bozukluğu bulunan kişilerin önemli bölümünde tanı almamış komorbid DEHB olduğu düşünülmektedir (5,86).

Genel toplumda yapılan çalışmalarda yaşam boyu Major Depresif Bozukluk görülme oranı %5-12 aralığında belirtilirken, erişkin DEHB tanılı hastalarda Major Depresif Bozukluk sıklığının yaklaşık %16-31 aralığında olduğu belirtilmektedir (87). Erişkin DEHB tanısı olan 320 hastanın dahil edildiği bir çalışmada erişkin DEHB olgularında Major Depresif Bozukluk eş tanısının %25,3 olarak saptandığı belirtilmektedir (88). Major Depresif Bozukluk tanılı hastaların, remisyondaki olguların ve sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada, ılımlı depresif belirtileri bulunan olgularda DEHB belirtilerinin oranı %5,7 iken, Major Depresif Bozukluk tanı kriterlerini karşılayan olgularda bu oran %22,1 olarak saptandığı belirtilmektedir (89). Distimik Bozukluk tanısı olan olgularda komorbid DEHB oranının %12,8 olduğu, DEHB tanılı erişkinlerde ise komorbid Distimik Bozukluk oranının ise %22,6 olduğu belirtilmektedir (90).

Bipolar bozuklukta DEHB oranının çocuk ve ergenlerde %38-98 arasında değiştiği, erişkin dönemde bipolar bozuklukta DEHB komorbiditesi oranlarının ise %9-35 aralığında

değiştii bildirilmektedir (87). Bir alışmada DEHB tanılı erişkin hastaların yaklaşık %20'sinde Bipolar Bozukluk tanısının da bulunduğu, Bipolar Bozukluk tanısı olan hastaların %10-20'sinde ise DEHB tanısının da bulunduğu belirtilmektedir (91).

DEHB hastalarında Anksiyete Bozuklukları komorbiditesi sıklığının yaklaşık %40-60 gibi yüksek oranlarda olduğu yakın zamanlı çalışmalarda belirtilmektedir (92). Dünya Sağlık Örgütü'nün 10 ölkede yapmış olduğu bir tarama çalışmasında erişkin DEHB hastalarının %38,1'inde Anksiyete Bozukluklarının eşlik ettiği bildirilmektedir (66). DEHB hastalarında yaklaşık %3-35 oranında Tourette Sendromu ve tik bozukluğu, Tourette Sendromunda ise %31-86 oranında DEHB tespit edildiği belirtilmektedir (92).

DEHB'nin sigara kullanımı ve Alkol-Madde Kullanım Bozuklukları (AMKB) için bir risk etkeni olduğu, DEHB tanılı erişkinlerde madde kullanımının (sigara kullanımı da dahil) daha erken yaşta başladığı ve DEHB tanılı erişkinlerin %10-30'unda Alkol-Madde Kullanım Bozuklukları bulunduğu belirtilmektedir (84). Bir alışmada AMKB sebebiyle yatarak tedavi görenlerde daha önceden DEHB tanısı bulunanların oranı %3 iken, tedavi sırasında tarama testi ile tanı konanların oranının %44 olarak bulunduğu belirtilmektedir (93). Ayrıca eşlik eden DEHB olması durumunda AMKB'nin daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir (84).

2.1.6. Etyopatogenez

DEHB etiolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, etiolojide genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir (6). DEHB üzerine yapılan ikiz çalışmalarının meta-analizlerinden elde edilen bilgilerde, %70 ile %80 arasında bildirilen kalıtsallık tahminleri bildirilmektedir (7,8). Ayrıca bir çok çevresel risk faktörünün ve potansiyel gen-çevre etkileşimlerinin de bozukluk riskini artırdığı bilinmekte olup, DEHB ile ilişkili varyansın %10 ila %40'ının çevresel faktörlerden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (9,10). DEHB, her biri hastalığa karşı savunmasızlığı artırmada etkisi bulunan birçok genetik ve çevresel risk faktörünün birleşmesinden kaynaklanan çok faktörlü bir nörobiyolojik bozukluk olarak ifade edilmektedir (94).

alışmalar, DEHB etyopatogenezinde dopaminerjik, serotonerjik ve glutamaterjik nörotransmitter yollarının, ayrıca sinaptik veziköl füzyonu, nörit büyümesi ve hücre yapışma mekanizmalarının rolünü ortaya koymaktadır (75,95–97).

2.1.6.1. Genetik Faktörler

DEHB'deki genetik risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan çalışmaların çoğu, bu bozukluğun güçlü bir ailesel doğası bulunduğunu desteklemektedir (9). Çocukluk çağında DEHB üzerine yapılan ikiz çalışmalarının meta-analizlerinden elde edilen bilgilerde, %70 ile %80 arasında kalıtsallık tahminleri bildirilmektedir (7,8). Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İskandinavya ve Avrupa Birliği'nden yapılan 20 ikiz çalışmadan %76'lık ortalama kalıtsallık tahmini elde edilmiş olup, bu durum DEHB'nin kalıtsal yönü önemli psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (7). Kalıtılabilirlik tahminlerinin yalnızca genetik etkileri değil, aynı zamanda gen-çevre etkileşimlerinin etkilerini de içermesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir (6). DEHB'li kişilerin birinci derece akrabalarında DEHB görülme olasılığı, normal toplumdan iki ila sekiz kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (6). Evlat edinme çalışmalarında da, DEHB'li bireylerin biyolojik akrabaları arasında DEHB görülme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (98).

Bağlantı çalışmalarında hastalığa sahip olan bireylerde hastalığın gelişiminden sorumlu olabilecek gen lokusu tespit edilmeye çalışılmakta olup, tüm genomun incelendiği bağlantı çalışmalarında, 10q26, 16p13, 17q22, 2p24, 5p13, 6q14, 11q25, 17p11 ve 20q13 gibi farklı kromozom bölgelerinin DEHB ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (99).

Aday gen çalışmalarının metaanalizleri, hastalığın etiyolojisinde katekolaminerjik, serotonerjik nörotransmitter sistemlerinin reseptör ve taşıyıcılarını kodlayan genlerin, nikotinerjik ve glutamaterjik sistemler ile nöral gelişim ve sinaptogenezi düzenleyen genlerin rol oynadığını göstermektedir (81). Üç veya daha fazla vaka kontrol veya aile temelli çalışmada, DRD4 (Dopamin Reseptör D4), DRD5 (Dopamin Reseptör D5), DAT (Dopamin Transporter), DBH (Dopamin Beta Hidroksilaz), 5-HTT (Serotonin Transporter), HTR1B (Serotonin Reseptör 1B) ve SNAP-25 (Sinaptozomlarla ilişkili Protein-25) genlerinin DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki kanıtları gösterdiği belirtilmiştir (7). Ayrıca Nikotinik asetilkolin reseptörlerinde gözlenen genetik polimorfizmlerle DEHB ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda CHRNA4 polimorfizmi DEHB ile ilişkili bulunmuştur (99).

DEHB hastaları ile yapılan kopya sayısı değişikliği çalışmalarında kromozomlarda belirgin bir delesyon ya da insersiyon saptanmamasına karşın, A2BP1, APOL4, CHL1, CHN2, CNTNAP2, CPLX2, CTNND2, DPP6, GRM5, GRM7, NKAIN2, PARK2, RTN4, SEPP1, SERPINI1 ve TACR3 genlerinde bazı nadir kopya sayısı değişiklikleri saptandığı bildirilmektedir (99).

Ayrıca Fragil X sendromu, 22q11 mikrolelesyon sendromu, tüberoskleroz ve Williams-Beuren sendromu gibi DEHB semptomlarıyla ilişkili olduğu bilinen bir dizi genetik sendrom bulunduğu bilinmektedir (81).

2.1.6.2. Çevresel Faktörler

DEHB etiolojisinde çevresel faktörlere bakıldığında, bir çok farklı çalışmada kurşun, sigara dumanı, alkol ve poliklorlu bifeniller(PCB'ler) gibi toksik maddelere fetal maruziyet, hipoksiye yol açan gebelik ve doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı gibi birçok çevresel risk faktörünün ve potansiyel gen-çevre etkileşimlerinin de bozukluk riskini artırdığı çalışmaları gösterilmiştir (9).

Literatürde, intrauterin sigara maruziyeti ile ilgili DEHB riskini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Doğum öncesi sigara maruziyetinin okul öncesi çocuklardaki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, maruziyetin DEHB ve Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (100). Türkiye'nin de içinde bulunduğu altı farklı Avrupa ülkesinin havuzlama verilerinde anne ve babanın sigara içme durumları değerlendirilmiş, annenin doğum öncesi sigara kullanımı ile çocuğun DEHB'si arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (101). Başka bir çalışmada intrauterin dönemde tütün maruziyetinin dışsallaştırma davranışları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (102). Doğum öncesi sigara maruziyetinin, 8 yaşındaki çocuklarda DEHB semptomlarıyla ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada annenin sigara kullanımının, cinsiyet, aile yapısı, sosyoekonomik durum, anne yaşı ve annenin alkol kullanımı için düzeltme yapıldıktan sonra bile hiperaktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (103). Populasyona dayalı örneklemelerden elde edilen 5-16 yaş arası 1.452 ikiz çiftinin değerlendirildiği bir çalışmada, hamilelikte annenin sigara kullanımının, genetik etkilere ek olarak çocuklardaki DEHB semptomlarıyla ilişki gösterdiği belirtilmiştir (104).

Literatürde intrauterin dönemde annenin sigara kullanımı ile DEHB arasında ilişki saptandığını belirten çalışmaların yanı sıra, zayıf bir ilişki olduğunun belirtildiği ve ilişki saptanamadığının belirtildiği çalışmalar da mevcuttur (105–107). Aynı şekilde hamile kalma esnasında ve hamilelik sürecinde paternal sigara kullanımı ve çocuktaki DEHB ilişkisini araştıran çalışmalarında bir kısmında pozitif bir ilişki saptanmışken diğer bölümünde ilişki olmadığı belirtilmektedir (108).

Doğum sonrası pasif sigara dumanına maruz kalan 4-15 yaş arası çocuklarda DEHB prevalansının kotininle ölçülen pasif içiciliğin de kullanılarak incelendiği bir çalışmada

çocuklarda pasif olarak sigara dumanına maruz kalmanın diğer risk faktörlerinden (hamilelik sırasında annenin sigara içmesi ve kurşun maruziyeti gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra) bağımsız olarak DEHB ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (109). Ayrıca literatürde postnatal sigara maruziyeti ile çocuklarda davranım sorunları arasında ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır (110,111). Yakın zamanlı bir metaanaliz çalışmasında, doğum sonrası sigara dumanına maruziyetinin çocuklarda DEHB ile ilişkili olabileceğinin saptandığı bildirilmiştir (112).

Prenatal alkol maruziyetinin entelektüel performans, öğrenme ve hafıza, dil, dikkat, tepki süresi ve görsel-uzaysal yetenekler, yürütme işlevi, ince ve kaba motor beceriler ve sosyal beceriler gibi bilişsel işlevlerde bozulmalara sebep olduğu bilinmektedir (113). Prenatal alkol maruziyetinin dikkat ve dikkati sürdürme sorunlarına yol açtığını bildiren bir çok çalışma mevcut olup, prenatal alkol maruziyeti olan olguların 14 yaşında değerlendirildiği bir çalışmada dikkat, bilgi işleme hızı ve özellikle aritmetik olmak üzere öğrenme sorunları görüldüğü bildirilmiştir (114–116). Bir çok çalışmada prenatal alkol maruziyeti ile DEHB arasında anlamlı ilişkiler görüldüğü bildirilmektedir (117–119). Ancak literatürde prenatal alkol maruziyeti ile DEHB görülme sıklığı arasında ilişki saptamayan veya ilişki için yeterli kanıt olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (120,121).

Prenatal kokain maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, maruziyet ile DEHB ve karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ile ilişki saptandığı belirtilmiştir (109). Çok merkezli bir takip çalışmasında prenatal kokain maruziyeti olan çocukların tüm yaş gruplarında daha fazla dışsallaştırma davranış sorunları ve dikkat problemleri sergilediği belirtilmiştir (122,123).

Prenatal eroin maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, maruziyetin DEHB ve DEHB ilişkili davranış problemleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (124). Eroin bağımlısı annelerden doğan genç erişkinlerle yapılan bir çalışmada ise, bu kişilerin çocukluk döneminde DEHB tanısı alma oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir (125).

Literatürde gebelikte ilaç kullanımı ile DEHB ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar olup, bir olgu-kontrol çalışmasında gebeliğin herhangi bir döneminde antidepresan kullanımının DEHB riskini arttırdığı belirtilmektedir (126). Ayrıca bazı çalışmalarda gebelikte asetaminofen kullanımının DEHB ve davranım sorunları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (127,128).

Toplum tabanlı yapılan iki çalışmada prematüritenin DEHB riskini arttırdığı ve erken doğum ve DEHB arasındaki ilişkinin gestasyonel yaş düştükçe kuvvetlendiği belirtilmektedir

(129,130). Bir çalışmada ise geç preterm doğum ile DEHB ve öğrenme güçlükleri arasında ilişki saptanmadığı belirtilmektedir (131). Bir metaanaliz çalışmasında DEHB'nin, özellikle dikkatsiz alt tipinin, düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile de ilişkili olduğunun saptandığı belirtilmiştir (132). On iki çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanaliz çalışmasında prematürite ve düşük doğum ağırlığının DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (133). Ayrıca literatürde sezaryen doğum, preeklampsi, doğum sonrası 5. Dakika APGAR skorunun düşük olması, doğum esnasında bebeğin hipoksik ve iskemik kaldığı durumlar ve doğum sonrası ilk 4 haftada bebeğin yaşadığı enfeksiyonların DEHB riskini arttırdığı belirten çalışmalar bulunmaktadır (108). Ancak erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve obstetrik komplikasyonlar altta yatan fetal sorunları yansıtabileceğinden, bu ilişkilerin nedensel olup olmadığının değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (6).

DEHB ve beslenme ile ilişkili çalışmalarda yağ asitleri, magnezyum, çinko ve demir eksikliğinin DEHB'li çocuklarda daha sık olduğu belirlenmiştir (134–137). DEHB'de olası etiyolojik faktörler olarak çinko, magnezyum ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi beslenme eksikliklerine ilişkin araştırmalar olmasına rağmen, bu tür eksikliklerin nedensel bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmak için yeterince güçlü kanıt olmadığı belirtilmektedir (6). Gıda katkı maddeleri ile ilgili yapılan bir çalışmada sodyum benzoat ve gıda boyalarının normal gelişim gösteren çocuklarda hareketlilik belirtilerini arttırdığı saptandığı belirtilmiş olup, bir metaanaliz çalışmasında ise gıda boyalarından kısıtlı diyetin DEHB semptomlarını azaltmada etkili olabileceği bildirilmiştir (138,139).

Literatürde, doğum öncesi veya sonrası hava kirliliği bileşenlerine maruz kalma ile DEHB belirtileri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (140). Özellikle şehir havasında yaygın olarak bulunan, kanserojen ve nörotoksik etkileri olan yakıt yanma yan ürünlerinden Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlarla ilişkili çalışmalarda prenatal maruziyetin zeka gelişim problemleri, dışsallaştırma davranışları ve DEHB ile ilişkili olabileceğinin saptandığı belirtilmiştir (141–143). 351 çocuk ile yapılan prospektif bir kohort çalışmasında prenatal dönemde polisiklik aromatik hidrokarbon maruziyeti ile çocukluk çağı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve davranış sorunları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (141).

Kurşun, civa, kadmiyum, mangan gibi doğada bulunan ağır metallerin nörotoksik etkilerinden dolayı, bu maddelere maruz kalmanın yürütücü işlevlerde, öğrenme süreçlerinde bozulmaya neden olabileceği ve dolayısıyla DEHB'ye yol açabileceği belirtilmektedir (144).

Doğum öncesi maruziyetlerin değerlendirildiği bir çalışmada, doğum öncesi kurşun maruziyetinin DEHB için risk faktörü olduğu saptandığı belirtilmiştir (145). Doğum sonrası maruziyetler açısından, literatürdeki bir çok çalışmada, çocuklarda ölçülen kan kurşun düzeyleri ile DEHB arasında anlamlı ilişkiler saptandığı belirtilmektedir (146–150). Ayrıca 8-12 yaş aralığında DEHB’li olguların ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada DEHB’li grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre kan kurşun düzeylerinde anlamlı yükseklik bulunduğu ve kan kurşun düzeyleri ile hiperaktivite-dürtüsellik belirti şiddetinin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (151). DEHB’li çocukların ve sağlıklı kontrol grubunun kan kurşun, civa ve kadmiyum düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmada ise yine kan kurşun düzeylerinin DEHB tanılı grupta kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir (152). Ayrıca literatürde kurşun maruziyetinin, bilişsel sorunlar, IQ'daki düşüşler ve Otizm Spektrum Bozuklukları ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (153,154).

Civa, diyetle metil civa olarak yaygın olarak karşılaşılan, güçlü nörogelişimsel toksik etkileri olan bir ağır metaldir ve doğum öncesi maruziyetin IQ'yu, dil gelişimini, görsel-uzaysal becerileri, kaba motor becerileri, hafıza ve dikkati olumsuz etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (9). Yüksek mangan seviyelerinin dopaminerjik nöronlarda birikerek öğrenme güçlüğü, DEHB gibi nöropsikiyatrik bozukluklara sebep olabildiği bildirilmektedir (144). Literatürde DEHB’li çocuklarda kandaki Manganez seviyelerinin yüksek saptandığı çalışmalar mevcut olup bu çalışmalardan birinde ve metilfenidat tedavisi ile kan mangan seviyelerinde azalma saptandığı belirtilmiştir (155,156). Tüm bu çalışmalar, ağır metal maruziyetinin DEHB etyolojisinde rolü olabileceğini desteklemekle birlikte DEHB için özgül olup olmadıklarının belirlenmesi ve nedenselliğin netleştirilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (144).

DEHB etyolojisindeki çevresel faktörler açısından araştırmaların devam ettiği bir alan Endokrin Bozucu Kimyasal(EDC) maruziyetidir ve çalışmalarda EDC'lere maruziyetin zeka ve hafıza sorunları, otizm spektrum bozuklukları, DEHB ve diğer davranış sorunları gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (157).

2.1.6.3. Psikososyal Faktörler

Düşük ebeveyn eğitimi, yoksulluk, akran zorbalığı mağduriyeti, olumsuz ebeveyn tutumları, kötü muamele ve aile içi geçimsizlikler gibi olumsuz sosyal ve aile ortamları DEHB ile ilişkilidir. Ancak yapılan çalışmalarda şimdiye kadar bu durumların DEHB etyolojisinde altta yatan sebepler olabileceği ile ilgili bulgular gösterilmemiştir (158). Boylamsal çalışmalar, olumsuz anne-çocuk ve akran ilişkilerinin, çocuğun DEHB belirtilerinin sonucu olarak ortaya

çıkıldığını göstermektedir (159). Ayrıca çok sayıda araştırma, olumsuz anne-çocuk etkileşimlerinin erken çocukluk dönemindeki DEHB belirtilerinin nedeni değil bir sonucu olabileceğini, ancak olumsuz anne ilişkilerinin DEHB belirtilerini olumsuz etkilediğini göstermektedir (81).

DEHB etiyolojisi ile ilgili psikososyal faktörlerde önemli diğer bir alan, ebeveyn yokluğu ve buna bağlı oluşan erken dönem fiziksel ve duygusal ihmalidir (108). Özellikle İngiltere ve Romanya’da bebekliklerinin bir kısmını yuvada geçiren çocukların yüksek oranda DEHB semptomları ve otistik davranışlar sergilediği, evlat edinilen çocukların büyük bir kısmında da bu belirtilerin sıkça görüldüğü gösterilmiş ve bazı çalışmalarda şiddetli erken çocukluk yoksunluğunun DEHB semptomlarında nedensel rolü olabileceği gösterilmiştir (160–163).

2.1.6.4. Nörokimyasal Faktörler

Nörobiyoloji, genetik ve nöropsikoloji alanlarındaki araştırmalar, DEHB için biyolojik bir temeli desteklemekte, birçok çalışmada DEHB ile dikkati kontrol ettiği ve inhibisyonu düzenlediği düşünülen biyolojik sistemler arasında bir ilişki olduğu gösterilmektedir (164). DEHB'nin klinik belirtileri, beyindeki anormal yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkilidir. DEHB'nin patofizyolojisinde kritik rol oynayan dikkat, yürütücü işlev ve ödül fonksiyonlarını içeren çok sayıda sinir ağı ve dopaminerjik, adrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik yollar tanımlanmıştır (165).

DEHB belirtileri ile ilişkili birçok nörotransmitter olmasına karşın, dopamin klinik araştırmaların en önemli odak noktası olmuştur (4). DEHB'nin, dopaminerjik etkinlikteki değişim ve dopaminerjik yolların hipofonksiyonel olması sonucu olduğu öne sürülmektedir (166). DEHB’de özellikle striatal dopaminerjik sistemin hipoaktivitesi sebebiyle kortikostriatal devrelerde dopaminerjik ileti yetersizliği olduğu, bu yetersizlik sebebiyle yürütücü işlevlerde bozulmalar ortaya çıktığı belirtilmektedir (38).

DEHB’de dopamin ve noradrenalin düzeylerinin düşüklüğü ve bu nörotransmitterlerin regülasyonunda bozulma olduğu; dikkatsizlik belirtilerinin bilişsel işlevleri kontrol eden önemli beyin bölgelerindeki dopamin ve/veya noradrenalin işlev bozukluğuna işaret ettiği belirtilmektedir (38). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların dopamin ve/veya noradrenalin üzerinden etki etmesine dayanan nörofarmakolojik veriler, DEHB'nin etiyolojisinde merkezi dopamin/norepinefrin düzensizliği görüşünü desteklemektedir

(38,155,156). DEHB'li kişilerin beyin omurilik sıvısının(BOS) incelendiği çalışmalarda, BOS'da dopamin metabolitlerinin düşük seviyelerde olduğu gösterilmiş ve göreceli dopamin yetersizliğinin desteklendiği belirtilmiştir (38).

Noradrenalin, dopaminden sentezlenen ve uyarılma, uyanık kalma, dikkat, motivasyon süreçlerinde rolü olan bir nörotransmitterdir ve dopamin sistemi ile noradrenerjik sistem birbiriyle ilişki içerisinde. Noradrenerjik sistemde tonik adrenalin seviyesindeki dengesizliğin lokus seruleus nöronlarının normal inhibisyonunu bozarak, dikkatsizlik, uykusuzluk ve bazı bilişsel bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir (166). Ayrıca dopamini noradrenaline çeviren dopamin beta hidroksilaz (DBH) enzimini kodlayan gendeki bazı polimorfizmlerin de düşük enzim aktivitesine ve dikkat bozukluklarına neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (166).

DEHB hastalarının çeşitli beyin bölgelerindeki Dopamin reseptör yoğunluğunun normalden düşük olduğunu bildiren araştırmalar mevcut olup özellikle Dopamin D4 reseptörlerini (DRD4), Dopamin D5 reseptörlerini (DRD5) ve Dopamin taşıyıcısını (DAT-1) kodlayan genlerin polimorfizmlerinin de dopaminerjik sistemin işlevselliğinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (168,169). DEHB'de noradrenalin için azalmış bir reseptör yoğunluğu veya NE sistemi ile ilgili genetik polimorfizmler belirlenmemişken, α 2A reseptör fonksiyonunun bozulması, dikkat ve dürtü kontrolünün bozulmasına ve hiperaktiviteye yol açmaktadır (33). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, DEHB'de hiperaktif bir DA ve/veya NE sistemine işaret etmektedir (170). DEHB'nin hipoaktif ve hiperaktif katekolamin hipotezleri beraber değerlendirildiğinde, Prefrontal korteksin optimal çalışması için uygun bir DA/NE seviyesi gerekli olduğu ve bu uygun seviyelerdeki bozulmanın DEHB semptomlarına yol açtığı belirtilmektedir (33).

Hayvan çalışmaları da, dopaminerjik ve adrenerjik sistemlerin DEHB'nin patofizyolojisinde yer aldığını düşündürmektedir (168). DEHB'de Prefrontal korteks, striatum ve serebellum da dahil olmak üzere beyin dopaminerjik ve noradrenerjik yollar ve yürütücü işlevle ilişkili belirli bölgelerinin özellikle etkilendiği görülmektedir (164). Hayvan çalışmalarında ayrıca, lokus seruleus gibi noradrenerjik nöronlardan oluşan diğer beyin bölgelerinin de dikkatte önemli rol oynadığı gösterilmiştir (4). Adrenerjik sistem için, dorsolateral prefrontal kortekste alfa 2-adrenerjik reseptörlerin, DEHB'de öne çıkan bir bulgu olan lokomotor aktivitenin inhibe edici kontrolünde yer aldığı belirtilmiştir (171). DEHB'nin nörobiyolojisi ile ilgili hayvan çalışmalarından edinilen bilgiler, noradrenerjik ve

dopaminerjik sistemlerin yanı sıra serotonerjik sistemlerdeki değişikliklerin etkisini ve herhangi bir sistemdeki değişikliklerin, diğer monoaminerjik sistemlerin işlevini ve davranışı kontrol eden nöral devreleri değiştirebileceğini işaret etmektedir (172). Hayvan modelleri, DEHB'nin gelişimin erken aşamalarında ortaya çıkan ve monoaminerjik sistemlerde dengeleyici değişikliklere yol açan nöral işlev bozukluklarından kaynaklandığını belirtmektedir (172).

Sistematik kanıtlar dopaminerjik ve adrenerjik sistemlerin yanı sıra ayrıca serotonerjik ve kolinerjik yolların da rolünü desteklemektedir (168). MRI spektroskopisi kullanan çalışmaların bir metaanalizinde, kolin içeren bileşikler N-asetil aspartat ve glutamat/glutamin oranlarının (kreatine kıyasla) değiştiği gösterilmiştir ve kolin içeren bileşiklerin hem DEHB tanılı çocuklarda hem de yetişkinlerde çeşitli beyin bölgelerinde değiştiği belirtilmektedir (173). Özetle, mevcut araştırmalarda, tek bir nörotransmitter sistemindeki değişikliklerin DEHB nörobiyolojisini tek başına açıklamakta yetersiz olduğu, ancak birkaç nörotransmitter sisteminin işlev bozukluğu ve bu sistemler arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak DEHB'nin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (168).

2.1.6.5. Nöroanatomik Faktörler ve Nöral Ağlar

DEHB semptomlarının yaygınlığında ve ortaya çıkma sıklığında büyük farklılıklar olduğu için, DEHB ile ilişkili nörolojik ağlar oldukça heterojendir (83). Çalışmalar arasında tutarsızlıklar olmasına rağmen, nörobiyolojik çalışmalar, nörogörüntüleme çalışmaları ve nöropsikolojik çalışmalar sonucunda, frontal lob işlevlerindeki ve frontal lob ile belirli subkortikal bölgeler arasındaki bağlantılardaki bozuklukların, DEHB'nin temelini oluşturduğu belirtilmektedir (83).

DEHB'de temel olarak dikkat, motivasyon ve yürütücü işlevlerde bozukluklar görülmektedir (166). Dikkatle ilişkili nöral ağlar, prefrontal korteks, parietal korteks, singulat girus, amigdala-hipokampus gibi limbik yapılar, bazal gangliyonlar, talamus, retiküler formasyon ve serebellumu içine alan şekilde beyinde yaygın yerleşimli olarak bulunmaktadır (38).

Serebellum yürütücü işlevler, motor kontrol ve inhibisyonun düzenlenmesinde; singulat korteks motivasyon ve gerekli yanıtları baskılama ve seçmede; parietal ve lateral prefrontal korteks dikkatin sürdürümü ve yönlendirilmesinde; parietal lob ve süperior temporal sulkus uyarının hedeflenmesinde; retiküler aktive edici sistem ve talamik

çekirdekler dikkatin tonunun belirlenmesi, dikkatin sürdürülmesi ve engelleyici uyaranların filtrelenmesinde; korpus striatum, superior ve temporal korteksler dikkatin odaklanmasında; eksternal parietal ve korpus striatal bölgeler motor yürütücü işlevlerde; hipokampus bellek izleri ve kodlamada, dorsolateral prefrontal korteks ise dikkatin odaklanması, kaydırılması ve çalışma belleği de dahil planlama ve yürütücü işlevlerde görev almaktadır (4,38).

DEHB’de anterior singulat, dorsolateral prefrontal korteks, prefrontal kortekse olan kortikal projeksiyonlar ve korteksten subkortikal bölgeye olan karşılıklı projeksiyonlar önemli olan nöronal ağlardır. Yapılan çalışmalarda, dorsolateral prefrontal korteksin dikkati sürdürme ve problem çözme; dorsal anterior singulat korteksin seçici dikkat; prefrontal motor korteksin hiperaktivite belirtileri; orbitofrontal korteksin impulsif belirtilerden sorumlu olduğu gösterilmiştir (38).

Prefrontal korteks, striatum, pallidum ve talamus arasında uzanan ve uyarana verilecek yanıtın seçilmesi, uygunsuz yanıtın baskılanması ve işlem belleği ile ilişkili olan Frontostriatal yolak da DEHB’de önem taşımaktadır (166). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, DEHB’lilerde frontostriatal yolakta azalmış aktivite tespit edildiği belirtilmektedir (174).

DEHB ile ilişkili nöral ağların belirlenmesi için yapılan çalışmalarda, varsayılan mod ağı (Default Mod Network, DMN), dorsal ve ventral dikkat ağları, frontostriatal ve mezokortikolimbik devreler (veya dopaminerjik mezolimbik sistem) DEHB ile ilişkilendirilmekte ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında elde edilen bulguların DEHB tanılı çocukların DMN'sinde azalmış bağlantı ve gecikmiş DMN nöromatürasyonunu düşündürdüğü belirtilmektedir (175).

DEHB hastalarında fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında fronto-striatal ve fronto-parietal devrelerde azalmış aktivite saptandığı belirtilmekte, ayrıca anterior singulat, dorsolateral prefrontal ve inferior prefrontal kortekslerin yanı sıra bazal ganglionlar, talamus ve parietal korteks bölümleri ve serebellar yapılarda hipoaktivite paternleri çalışmalarda belirtilmektedir (81,174). DEHB’de beyin görüntüleme çalışmalarında basit bir fronto-striatal patolojiden ziyade frontostriatal-serebellar döngüde bir işlev bozukluğu olduğu, özellikle prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, bazal gangliyonlar, korpus kallozum ve serebellum tutulumunun önemli olduğu belirtilmektedir (34).

DEHB'lilerde yapılan yapısal görüntüleme çalışmalarında, daha çok gri maddede olmak üzere total beyin hacminde %3-5 oranında azalma gözlemlendiği belirtilmektedir (81). DEHB'lilerde total beyin hacmi, lateral prefrontal korteks, striatum, dorsal anterior singulat korteks ve serebellum hacminin düşük bulunduğu belirtilmektedir (176).

Yapısal görüntüleme çalışmalarında saptanan en yaygın bulgular frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda hacim azalmasıdır (83). Bu azalmanın daha çok sağ hemisferde olmakla birlikte her iki hemisferde de olabileceği ve özellikle frontal lobun prefrontal alanında belirgin olmakla beraber tüm beyin loblarında etkilenmeye neden olduğu ortaya konulmuştur (177). DEHB semptomlarının ciddiyeti ile ilişkili olan daha belirgin hacim kaybının, prefrontal alanlarda, bazal ganglionlarda ve serebellumda görüldüğü bildirilmiştir (81).

DEHB'de özellikle prefrontal bölgelerde kortikal matürasyonun geciktiği, ve DEHB semptomlarının yetişkinliğe kadar devam etmesinin bu nöroanatomik anormalliklerin devam etmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (81). DEHB'li bireylerde frontal bölge başta olmak üzere tüm beyinde kortikal kalınlık ve kortikal yüzey alanında azalma tespit edilmiş ve bu bireylerin en yüksek kortikal kalınlık ve yüzey alanına ulaşma süresinin yaşitlarına oranla ortalama 2-5 yıl kadar geciktiği ve bu gecikmenin de en belirgin olarak frontal, süperior temporal ve parietal beyin bölgelerinde görüldüğü belirtilmektedir (177).

2.1.6.6. Nörofizyolojik Veriler

DEHB'de yapılan nörofizyolojik çalışmalarda teta EEG bandında artmış aktivite sık olarak belirtilen bulgulardan olup, bazı çalışmalar ayrıca beta bandında azalmış aktivite bildirmektedir (178). Birçok EEG çalışması, DEHB'nin yüksek Teta/Beta oranı (TBR) ile karakterize olduğunu bildirmekte, ancak bu teta bandındaki ve teta/beta oranındaki artışın, DEHB hasta grubunun yalnızca bir kısmında (yaklaşık %25-%40'ında) saptandığı ve uyarıcı ilaç ve nörofeedback tedavisinin sonucunu tahmin etmede prognostik değere sahip olduğu belirtilmektedir (179). Yetişkin DEHB'nin çocukluk EEG belirteçlerinin incelendiği bir çalışmada, yetişkin DEHB'lilerin çocukluk çağındaki EEG değerlendirmelerinde, artmış mutlak ve göreceli teta, azalmış göreceli alfa ve artmış teta/beta oranı ile bozukluğa özgü bir EEG profiline sahip oldukları belirtilmiştir (180).

Olaya ilişkin potansiyellerin(ERP'lerin) incelendiği nörofizyolojik çalışmalarda, DEHB'li çocuk ve yetişkinlerde, kortikal uyarılma eşiklerinde bir artışı veya düşüşü yansıtan yavaş

elektiriksel pozitif veya negatif kaymalarla karakterize edilen olayla ilgili potansiyellerin (ERP) özel bir türü olan yavaş kortikal potansiyellerin(SCP) düzenlenmesinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir (181). DEHB'si olan gençlerde ve yetişkinlerde, dikkat ve engelleyici P300 bileşenleri ve hazırlayıcı koşullu negatif varyasyon(CNV) bileşeninin en tutarlı şekilde etkilendiği bildirilmektedir (182). Çalışmalarda, beklenti ve hazırlık süreçlerini yansıtan koşullu ve zorunlu uyaranlar arasında gelişen yavaş bir negatif potansiyel olan koşullu negatif varyasyon(CNV) amplitüdlerinin DEHB'li erişkinlerde sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olarak saptandığı bildirilmektedir (181). DEHB tanılı yetişkinlerde P300 özelliklerinin değerlendirildiği bir metaanalizde, hedef tespiti sırasında önemli ölçüde azalmış bir P300 amplitüdü saptandığı belirtilmektedir (183).

2.1.6.7. DEHB ve Disbiyozis

Son dönemlerde DEHB etyopatogenezinde araştırmaların sürdüğü bir alan da barsak-kan bariyerinin geçirgenliği ve barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerdir.

Gastrointestinal sisteme, her gün binlerce mikroorganizma ve besin maddesi temas etmektedir. Besinlerin lümeninden kana seçici geçirgen olarak alınması ve besin emiliminin düzenlenmesi görevinin yanında barsak, bariyer fonksiyonu ile homeostazisin düzenlenmesinde önemli role sahiptir (184,185). Bariyer fonksiyonunda; zararlı mikroorganizmalar, lümenal antijenler ve proinflamatuvar ajanlar gibi zararlı içeriklerin barsak duvarından penetrasyonunun önlenmesi, patojenler ve kommensal mikroorganizmalar arasında ayırım yapılması, bağışıklık toleransının ve patojenlere karşı bağışıklık tepkisinin organize edilmesi gibi işlevler yer almaktadır (184–186). Barsak bariyeri, lümeniden içe doğru; barsak mikrobiyotasından, mukus tabakasından, sıkı bağlantılarla bağlanan epitel hücrelerinden ve barsak ilişkili lenfoid dokudan (GALT, gut associated lymphoid tissue) oluşmaktadır (186). Mikrobiyotadaki değişiklikler, mukus bileşimi, epitel hücre ölümü, sıkı bağlantı işlevi ve immünolojik düzenlemedeki değişikliklerin tümü, barsak bariyerinin bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına sebep olabilir (187). Barsak bariyerinin bozulması, barsak geçirgenliğinin artmasına sebep olmakta, bu da zararlı maddelerin ve patojenlerin kan dolaşımına taşınmasını kolaylaştırmaktadır (184). Barsak bariyerinin bozulması ve geçirgenlik artışı, inflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak sendromu, çölyak hastalığı, çölyak dışı gluten duyarlılığı gibi birçok intestinal hastalıkla, ayrıca tip 1 diyabet, obezite, allerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve Otizm Spektrum Bozukluğu gibi birçok bozuklukla ilişkilendirilmiştir (184–186).

Barsak mikrobiyotasının, birden fazla konak işlevinden sorumlu ve sağlık için gerekli olan 100 trilyondan fazla mikroorganizmadan (bakteriler, arkealar, mayalar, tek hücreli ökaryotlar, parazitler ve virüsler) oluştuğu ve bu mikroorganizmaların sindirim, büyüme ve homeostazın sürdürülmesi dahil olmak üzere bir dizi temel fizyolojik sürecin gelişimi ve işleyişinde yer aldığı bilinmektedir (188). Barsak mikrobiyotasının barsak bariyeri geçirgenliğinde ve bariyer homeostazisini düzenlemede önemli rol oynadığı bilinmektedir (187). Gastrointestinal mikrobiyota değişikliklerinin, obezite, kronik inflamatuvar hastalıklar, tip 2 diyabet gibi birçok hastalıkta rol oynayabileceği belirtilmekle birlikte, son zamanlarda artan araştırmalarda, barsak mikrobiyotasının barsak-beyin eksenini üzerindeki etkisi, bunun santral sinir sistemi sinyali sistemleri ve metabolitler, nörotransmitterlerin üretimi ve kontrolü ile nöropsikiyatrik bozukluklardaki potansiyel rolü vurgulanmaktadır (188). Barsak-beyin eksenini içerisinde otonom sinir sistemi, vagus siniri, enterik sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz eksenini, nörotransmitterler, hormonlar, metabolitler ve barsak mikrobiyotası yer almaktadır (189). Mikrobiyota ve santral sinir sistemi arasındaki çift yönlü etkileşim; otonomik, nöroendokrin, enterik, immün sistemler yoluyla gerçekleşmektedir (188). Giderek artan kanıtların, barsak mikrobiyotasının; metabolizmayı, inflamasyonu, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini ve nörotransmisyonu etkileyerek barsak-beyin iletişim ekseninde önemli bir rol oynadığını gösterdiği belirtilmektedir (190).

Barsak beyin ekseninin temel değiştiricilerinden biri olan barsak mikrobiyotası, diyet, antibiyotik kullanımı, yaşam tarzı ve konakçı genetiğinden etkilenmektedir (191). Barsak mikrobiyotası mikrobiyal bileşimindeki bozulmalar, disbiyozis olarak adlandırılmakta; disbiyozis, konakçıyı sistemik hastalıklara yatkın hale getiren mukozal bariyer disfonksiyonu ve inflamatuvar tepkilerle ilişkilendirilmektedir (192). Barsak disbiyozisi, mikrobiyota tarafından üretilen, mukus ve epitel katmanlarına nüfuz edebilen, dolayısıyla nöronal işlevi ve gelişimi etkileyen ve kan-beyin bariyerinin (BBB) bozulmasına neden olan moleküllerin (metabolitler, nörotransmitterler ve yağ asitleri) sayısını belirlemektedir (193). Disbiyozisin, nörogelişimi etkileyerek nöropsikolojik hastalıklara yol açabileceği, ayrıca inflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak sendromu, diyabet, obezite, alerjik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, Parkinson Hastalığı, Multipl Skleroz, Alzheimer Hastalığı, depresyon ve Otizm Spektrum Bozukluğunun etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (191,194).

Literatürde, son yıllarda artan şekilde, çocuk, ergen ve erişkinlerin dahil edildiği birçok çalışmada, barsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin (disbiyozis) ve barsak

geçirgenlik artışının DEHB etyolojisinde ve patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar olabileceği belirtilmektedir (189,190,195–202). Yakın zamanda yayınlanmış bir derleme çalışmasında, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Şizofreni, Bipolar Affektif Bozukluk, Major Depresif Bozukluk, Otizm Spektrum Bozukluğu ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda yapılan çalışmalarda, yedi hastalığın da barsak geçirgenlik artışı, nöroinflamasyon ve glial aktivite artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (200).

Ayrıca literatürde Endokrin Bozucu Kimyasalların, mikrobiyota tarafından metabolize edilebildiği ve bu kimyasalların bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolik aktivitesini de etkileyip disbiyozise yol açabildiği, aynı zamanda mikrobiyotanın da bu süreçle ilgili konakçı genlerin ekspresyonunu düzenleyebildiğine dair artan kanıtlar bulunduğu belirtilmektedir (203). EDC maruziyetinin, mikrobiyomu bozduğu ve EDC'lerin biyotransformasyonunda önemli rol oynayan mikrobiyomla ilişkili genler, enzimler ve metabolitlerin üretimi ile ilgili yolların indüklenmesine neden olabilen disbiyozise neden olabildiği belirtilmektedir (204). Endokrin Bozucu Kimyasallar, hem konakçıyı hem de barsak mikrobiyotasını etkileyip mikrobiyota-barsak-beyin aksı yoluyla, santral sinir sistemi işleyişindeki değişiklikler de dahil olmak üzere sistemik etkilere sahip olabilir (205). Literatürde birçok hayvan çalışmasında, Bisfenol A maruziyetinin, disbiyozise yol açtığı ve çeşitli sistemik etkileri olduğu bildirilmiştir (203–213). Ni ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, Bisfenol A maruziyetinin, barsak bariyer disfonksiyonuna neden olduğu; mikrobiyota değişikliklerine (disbiyozise) neden olduğu; nöroinflamasyonu arttırdığı; kan-beyin bariyeri işlevine zarar verdiği; serum, hipokampus ve kolonda 5-HT ve metabolitlerinin seviyelerini azalttığı; erkek farelerde bilişsel bozulmaya neden olduğu belirtilmiş, BPA etkilerindeki cinsiyet farklılıklarının, mikrobiyota-barsak-beyin eksen ve östrojen reseptörleri tarafından düzenlenmiş olabileceği ifade edilmiştir (208).

2.1.7. DEHB ve Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler, kişinin beyindeki iç ve dış dünya temsillerine dayalı olarak davranışlarını aktif olarak yönlendirme yeteneğidir (214). Biliş, beyindeki temsillerin düşünce veya davranış üretmek için kullanılma şekli olarak tanımlanabilir (215). Biliş; algı, dikkat, çalışma belleği, epizodik ve semantik bellek, çağrışımsal öğrenme, dil işlevleri ve karar verme, planlama ve davranışın düzenlenmesi için bu işlevleri koordine eden yürütücü kontrol süreçlerini içermektedir (215). Biliş ayrıca motivasyonel ve duygusal süreçlerle etkileşime girmekte ve sosyal işlevleri içerebilmektedir (215).

DEHB'yi tanımlayan bir bilişsel profil bulunmamakla birlikte, pek çok nöropsikolojik alanda eksiklikler tanımlanmıştır (82). Çalışmalar, DEHB’de bilişsel işlevler açısından, bellek, zamanlama, uyarılma ve davranışsal aktivasyonun düzenlenmesi, tepki süresi gibi alanlarda ve inhibitör kontrol, çalışma belleği, planlama gibi yürütücü işlev alanlarında çeşitli bozukluklar olduğunu göstermektedir (81,82). Ayrıca DEHB’de motivasyon süreçleri ve öğrenme mekanizmalarının da etkilendiği bilinmektedir (81).

Yakın zamanda yayınlanmış 5574 erişkin DEHB olgusunu içeren 93 çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirme çalışmasında, erişkin DEHB’de etkilenen temel bilişsel işlevler; dikkat ve işlem hızı (özellikle bölünmüş dikkat ve sürekli dikkat); yürütücü işlevler (özellikle çalışma belleği ve inhibisyon); öğrenme ve bellek (özellikle sözel bellek); dil (özellikle okuma işlevlerinde); sosyal biliş ve aritmetik beceriler olmak üzere altı alanda tanımlandığı belirtilmektedir (216). Bununla birlikte, DEHB’de gözlenen yürütücü işlev bozukluğu alanlarının, kişiden kişiye fark gösterdiği, bazı hastalarda yaygın bir bozulma gözlenirken, bazılarında belirli alanlarda bozulmalar saptandığı ve DEHB’li kişilerin yalnızca yaklaşık yarısında belirgin nöropsikolojik bozukluk saptandığı belirtilmektedir (81,175).

2.1.7.1. Bellek

Çalışmalarda DEHB’si olan yetişkinlerin kontrollere göre bellek performansında eksiklikler saptanmakta, bu eksikliklerin doğrudan bellek süreçlerine bağlı olabileceği ya da dikkat ve ketleme gibi ilgili bilişsel süreçlerle de ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir (217).

Erişkin DEHB hastalarında görsel bellek problemlerinden ziyade sözel bellek ile ilgili eksiklikler, işitsel-sözel öğrenme ve bellek bozuklukları sık olarak bildirilmektedir (218,219). Erişkin DEHB’de kelime listesi öğrenme görevlerinde zorluklar yaşandığı ve bunun öğrenme sırasında listenin zihinde semantik olarak organize edilmesindeki yetersizlikten kaynaklandığı ileri sürülmekte olup, erişkin DEHB’de bellek bozukluklarının depolama ve/veya pekiştirme sorunlarından ziyade, kodlama ve geri çağırmadaki sorunlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (219). Erişkin DEHB hastalarında uzun süreli bellek ile ilgili 19 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında, hastalarda sözel uzun süreli bellek sorunları saptandığı ve erişkin DEHB’deki bellek sorunlarının kodlama ile ilişkili olduğu ve öğrenme eksikliklerini yansıttığı belirtilmektedir (220).

2.1.7.2. Dikkat

Erişkin DEHB hastalarında dikkat ile ilgili çalışmalarda, seçici dikkat, bölünmüş dikkat ve sürekli dikkat gibi tüm dikkat alanlarında bozukluklar saptandığı belirtilmektedir (216). Ayrıca dikkat işlevleri ile ilgili olarak uyanıklık, seçici dikkat, distraktibilite, bölünmüş dikkat ve esneklik/değiştirme eksiklikleri gözlemlendiği bilinmektedir (221). DEHB’de görsel-uzaysal dikkat bileşenlerinin işlevlerinde yetersizlikler ve güçlükler gözlenmektedir (84). Dikkatin mekansal dağılımındaki kaydırılmasını ve görsel taramayı değerlendiren İşaretleme testleri performanslarının DEHB’de düşük bulunduğu bildirilmektedir (84,222).

Erişkin DEHB hastalarının nöropsikolojik test performanslarını içeren çalışmaların değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında, erişkin DEHB’lilerde basit uyanıklık görevlerindeki bozulmanın karmaşık dikkat görevlerindeki bozulmadan daha az olduğu ve yetişkinlerdeki en fazla etkilenmenin, odaklanmış dikkat, sürekli dikkat, çalışma belleği ve sözel bellek alanlarında olduğu belirtilmektedir (218).

2.1.7.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler genel anlamda, akıl yürütme, planlama, problem çözme ve kişinin hayatını yönetmeye yardımcı olan düşünme becerileridir (223). Tepki kitleme, planlama, organizasyon, soyutlama, çalışma belleği, dikkati bir yönden başka bir yöne çevirebilme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, daha önceden kazanılmış bilgi ve becerilerin uygun ortamda amaca yönelik kullanılabilmesi yetilerini kapsamaktadır (224).

Welsh ve Pennington yürütücü işlevleri "gelecekteki bir hedefe ulaşmak için uygun bir problem çözme setini sürdürme yeteneği" olarak tanımlamışlardır (225). Daha sonra Pennington ve Ozonoff yürütücü işlevlerin; akıcılık (bir problem için farklı çözümler üretme yeteneği), planlama (bir problemin çözümüne ulaşmak için gerekli adımları planlama yeteneği), çalışma belleği (çalışırken bilgileri bellekte tutma yeteneği), kitleme (kişinin eylemlerini engelleme veya alıkoyma yeteneği), set değiştirme (gerektiğinde başka bir eylem veya problem çözme setine geçebilme) olmak üzere beş alanını tanımlamış ve DEHB'nin davranışsal kitlemedeki eksikliklerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (226,227). Barkley de DEHB’deki temel sorunun kitlemedeki eksiklik olduğu ve bunun çalışma belleği, öz-düzenleme ve motor kontrol gibi diğer birçok yürütücü işlevde zorluklara neden olduğunu belirtmiştir (227,228).

Yürütücü işlevleri ölçen nöropsikolojik testlerin kullanıldığı bir çok çalışmada DEHB’de çeşitli yürütücü işlev bozuklukları tanımlandığı bildirilmektedir (227). Yürütücü işlevlerdeki bozuklukların DEHB semptomları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve bu bozuklukların DEHB semptomları açısından öngörücü olduğu, özellikle ketleme, çalışma belleği ve planlama gibi yürütücü işlevlerdeki eksikliklerin DEHB semptomlarını belirlemede etkili olduğu belirtilmektedir (229). Örneğin, tepki ketlemedeki başarısızlığın, kişinin sözünü kesmesine, cevapları ağzından kaçırmaya ve kolayca dikkatinin dağılmasına; planlama ile ilgili zorlukların, görevleri tamamlamayı, talimatları takip etmeyi ve etkinlikleri organize etmeyi zorlaştırdığına; çalışma belleğindeki eksikliklerin, kolayca unutkanlığa ve dikkatsizce hatalar yapmaya neden olabileceği bildirilmektedir (229). Bununla birlikte, DEHB hastalarında nöropsikolojik profillerin heterojenliği ve bilişsel özelliklerin doğrudan davranışsal belirtilerle bağlantılı olmadığı da çalışmalarca belirtilmektedir (75).

Literatürde yürütücü işlevler açısından özellikle çalışma belleği, planlama ve set değiştirme alanlarında DEHB’li erişkinlerin sıklıkla eksiklikleri olduğu bildirilmektedir (230).

DEHB’de yürütücü işlevlerin değerlendirildiği 83 çalışmanın metaanalizinden elde edilen bilgilerde tepki ketleme, planlama, uyanıklık ve çalışma belleği alanlarındaki bozuklukların DEHB’nin nöropsikolojik profilinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (231).

Erişkin DEHB’de yürütücü işlevlerin değerlendirildiği 13 çalışmanın metanalizinden elde edilen bulgularda, erişkin DEHB’lilerde normal kontrollere kıyasla sözel akıcılık, ketleme ve set değiştirme alanlarında eksiklikler saptandığı belirtilmektedir (227).

Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar DEHB’li erişkinlerin bilişlerinde merkezi bir rol oynayabilmekle birlikte, yürütücü işlevlerin tüm yönlerinde eşit derece etkilenme gözlenmediği ve tüm hastaların yürütücü işlev bozuklukları göstermediği de bilinmektedir (230). Ayrıca yürütücü işlevlerde saptanan bozuklukların DEHB’ye özgü olmadığı ve başka psikiyatrik bozukluklarda da benzer bulgular saptanabileceği belirtilmektedir (175).

2.1.8. DEHB ve Nöropsikolojik Testler

Erişkin DEHB hastalarının bilişsel işlevlerini değerlendirmede en sık kullanılan nöropsikolojik testler; Sürekli Performans Testi (CPT), Stroop Testi, İşaretleme Testi, İz Sürme Testi, Kontrollü Sözcük Çağrışım Testidir (232).

Literatürdeki çalışmalarda yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testler arasında, Sürekli Performans Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Geri Sayı Menzili Testi, Hanoi/Londra Kulesi Testi, Walk-Don't Walk Testi ve İz Sürme Testleri sayılabilmektedir (224). Ayrıca CANTAB (Cambridge Otomatik Nöropsikolojik Test Bataryası), CNTB (Bilgisayar Destekli Nöropsikolojik Test Bataryası), ANAM (Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği), Mindstreams, MicroCog ve CNSVS (Central Nervous System Vital Signs) bu alanda kullanılan bilgisayar tabanlı test bataryalarıdır (224).

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde önemli bir test olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), özellikle bilişsel esneklik, set değiştirme (kurulumu değiştirebilme), kavramsallaştırma ve verilen sözel geri bildirimlerle problem çözebilme becerilerini değerlendirmektedir (233).

Dikkat alanı ile ilişkili en çok kullanılan testler Conners Sürekli Performans Testi, Klasik Sürekli Performans Testi, Stroop Testi ve Harf İptal Testidir (84). Bu testlerden erişkinlerde en çok ayırt etme gücü olanlar Conners Sürekli Performans Testi ve Klasik Sürekli Performans Testi olarak belirtilmektedir (84).

Tepki ketlemenin ölçülmesi için ise Conners Sürekli Performans testi, Klasik Sürekli Performans Testi, Stop-Sinyal Testi ve Stroop Testi kullanılan testler arasında bulunmaktadır (84). Literatürde tepki ketleme açısından ayırt etme gücünün en fazla Stop-Sinyal testi ile olduğu belirtilmektedir (217). Sürekli Performans testlerinin ve Stop-Sinyal testinin öncelikli tepkinin ketlenmesini ölçmede önemliyken, Stroop testinin ketleme yeteneğini değerlendirmede, özellikle interferansın kontrolünü (bozucu etkiye karşı koyabilme) ölçmede kullanıldığı belirtilmektedir (84).

Literatürde Stroop testinin bozucu etkiye karşı koyabilmeyi (interferans kontrolü) ölçmek için yaygın olarak kullanıldığı, bununla birlikte dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevleri ölçmek için de kullanıldığı belirtilmektedir (234). Çalışmalarda erişkin DEHB hastalarının Stroop testinde kontrollere göre daha kötü performans gösterdiklerinin saptandığı bildirilmektedir (233).

DEHB'de çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla Wechsler Adult Intelligence Test- Revised formunun özellikle Sayı Dizisi alt testi, Kaliforniya Sözel Öğrenme testi ve Rey-Osterrieth Kompleks Figür Testi kullanılmakta, işlem hızı ve motor hızın değerlendirilmesinde

Conners Sürekli Performans testi, Klasik Sürekli Performans testi, İz Sürme testi ve Stroop testi ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır (84).

2.1.9. Tedavi ve Sonuç

DEHB tedavisinde, genel anlamda “herkese uyan tek bir çözüm” bulunmaması sebebiyle, bireysel olarak uyarlanmış tedavi bileşenlerinin bir kombinasyonu yani multimodal tedavi önerilmektedir (81,82). Erişkin DEHB tedavisi; psikoeğitim, farmakoterapi ve psikososyal müdahaleler olmak üzere üç temele dayanmaktadır (235). Ayrıca erişkin DEHB’lilerde yüksek oranda çeşitli psikiyatrik komorbiditeler bulunması nedeniyle, erişkin DEHB tedavisinde komorbid durumların tedavisinin planlanması da önem taşımaktadır (84,235,236).

Erişkin DEHB tedavisinin planlanmasında ilk seçeneğin farmakoterapi olması gerektiği yönünde görüş birliği bulunmaktadır (84,237). DEHB farmakoterapisinde kullanılan ajanlar arasında psikostimülanlar (metilfenidat ve amfetamin türevleri), atomoksetin, alfa2 agonistler (guanfasin ve klonidin), bupropion ve bazı trisiklik antidepressanlar (desipramin ve nortriptilin) bulunmaktadır (237). Metilfenidat ve amfetaminler gibi psikostimülanlar ve atomoksetin erişkin DEHB farmakoterapisinde birinci sıra tedavi seçenekleri arasında belirtilmektedir (84). Güncel NICE (National Institute for Health and Care Excellence) klavuzunda yetişkinler için birinci basamak tedavi olarak metilfenidat veya lisdeksamfetamin önerilmekte; lisdeksamfetamine yanıt alınan ancak uzun etki profilini tolere edemeyenlerde deksamfetamine geçiş önerilmekte; lisdeksamfetamine veya metilfenidata yanıt alınamayan ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda Atomoksetin kullanımı önerilmektedir (238).

Farmakolojik müdahaleler, DEHB için birinci basamak tedaviler olarak kabul edilse de, farmakolojik tedavilerin kullanılmadığı hastalarda, ya da farmakolojik tedavilerle kombinasyon halinde kullanımda; üst düzey organizasyon ve planlama, davranış becerileri eğitimi ve bilişsel yeniden yapılandırmayı içeren bilişsel-davranışçı terapi erişkin DEHB tedavisinde öne çıkmaktadır (237). Optimal tedavinin, psikoeğitim, bilişsel davranışçı terapi ve farmakoterapinin dahil olduğu multimodal yaklaşımı içerdiği belirtilmektedir (236). Ayrıca Neurofeedback ve Transkranial Manyetik Uyarım teknikleri de erişkin DEHB tedavisinde araştırmaların halen devam ettiği alanlar olarak belirtilmektedir (84,239).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan ve erişkinlikte devam edebilen, kişilerin psikolojik, sosyal, eğitim ve mesleki alanlarda işlevselliğini bozan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Tedavi edilmemiş DEHB'li yetişkinlerin daha düşük akademik başarı gösterdikleri, mesleki sorunlar yaşadıkları, madde kullanım bozukluğu, kaza ve suç işleme riskinde artış bulunduğu belirtilmektedir (236). Erişkin DEHB'de tedavi ile bozukluğun temel belirtilerinde ve eş zamanlı sağlık sorunlarında düzelme sağlanacağı, psikososyal işlevselliğin ve yaşam kalitesinin artacağı, kaza ve yaralanmaların azalacağı, iş gücü kayıplarının azalacağı belirtilmektedir (240). Tüm bu sebeplerle DEHB semptomlarının tanınması, etiyolojik faktörlerin belirlenmesi, bilişsel işlevlerdeki etkilenmenin ve işlevsellik kayıplarının belirlenmesi, tedavinin planlanması ve takibi büyük önem taşımaktadır.

2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler

Endokrin bozucu maddeler (EDC'ler) ile ilgili araştırmalar 20. yüzyılın ortalarından bu yana mevcut olsa da, "endokrin bozucular" terminolojisi bilimsel literatürde ilk kez 1993'te kullanılmıştır (241). Endokrin bozucular, 1996 yılında ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından, homeostazın, üremenin, gelişimin ve davranışın sürdürülmesinden sorumlu olan vücuttaki doğal hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, bağlanmasına, etkisine veya ortadan kaldırılmasına müdahale eden eksojen ajanlar olarak resmen tanıtılmıştır (11). EDC'ler Dünya Sağlık Örgütü tarafından "endokrin sistemin fonksiyonlarını değiştiren ve sonuç olarak sağlıklı bir organizmada, onun soyunda veya alt popülasyonlarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan eksojen bir madde veya karışım" olarak tanımlanmaktadır (241). Endokrin Bozucu Kimyasal maddeler, Endokrin Derneği tarafından ise "Hormon etkisinin herhangi bir yönüne müdahale edebilen eksojen bir kimyasal veya kimyasalların karışımı" olarak tanımlanmaktadır (242).

Endokrin bozucular olarak tanımlanan molekül grubu oldukça heterojendir ve insan, hayvan ve bitki kaynaklı (fitoöstrojenler) olabildikleri gibi, sentetik ve endüstriyel kimyasal kaynaklı da olabilmektedirler (243,244). Doğal ve sentetik oluşlarına göre endokrin bozucuların sınıflamasında, doğal endokrin bozucular; insan ve hayvan gıdalarında bulunan genistein ve kumestrol dahil fitoöstrojenleri ve mikoöstrojenleri içeren doğal kimyasalları, sentetik endokrin bozucular ise; endüstriyel solventler/lubrikanlar ve bunların yan ürünleri (poliklorlu bifeniller, polibromlu bifeniller, dioksinler), plastikleştiriciler (Bisfenol A, ftalatlar),

pestisitler (metoksiklor, diklorodifeniltrikloroetan), fungusitler (vinclozolin), farmasötik maddeler (dietilstilbestrol, mitotan) ve ağır metalleri içermektedir (244–246).

Yaklaşık 1000 tane sentetik kimyasal madde "hormon eyleminin herhangi bir yönüne müdahale eden eksojen kimyasallar veya kimyasalların karışımları" tanımlamasıyla Endokrin Bozucu Kimyasal olarak tanımlanmaktadır (247).

Bisfenol türevleri (özellikle Bisfenol A), poliklorlu bifeniller, dioksinler, ftalatlar, ağır metaller ve pestisitler yaygın kullanılan endokrin bozucu kimyasallara örnek olarak verilebilir (13).

2.2.1. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere Maruziyet

Endokrin bozucu kimyasallar, plastik şişeler ve metal gıda kutuları, tıbbi cihazlar, deterjanlar, alev geciktiriciler, gıdalar, oyuncaklar, kozmetik ürünleri, ilaçlar ve pestisitler gibi günlük hayatta sıkça kullanımı olan birçok materyalde bulunmaktadır. İnsanlar, diyet, termal makbuzlar, kişisel bakım ürünleri, antimikrobiyal sabunlar, ev veya tarımsal böcek ilaçları ve temizlik ürünlerinden EDC'lere maruz kalmaktadır (247).

İnsanların EDC'lere maruziyeti, gıdalar, su ve tozların oral olarak alınması, havadaki gazların ve partiküllerin solunması ve deri yoluyla gerçekleşmektedir (12).

Biyoizleme çalışmaları, hemen hemen tüm insanların yağ dokusu, kan, idrar, plasenta ve fetal kan gibi biyolojik numunelerinde çeşitli endokrin bozucu kimyasalların saptanabildiğini göstermektedir (11).

2.2.2. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Etki Mekanizmaları

Endokrin bozucu kimyasal maddeler, hormonların sentezi, salınımı, taşınması, metabolizması, bağlanması, atılımı ve işlevlerine etki edebilmekte; ayrıca hormon reseptörleriyle de etkileşebilmektedir (13). EDC'ler hormon reseptörlerine bağlanarak doğrudan agonist veya antagonist etki gösterebilmekte, indirekt agonist veya antagonist etki gösterebilmekte veya allosterik bölgelere bağlanarak çok düşük konsantrasyonlarda beklenmedik etkiler oluşturabilmektedir (242).

Endokrin bozucu kimyasalların başlangıçta östrojen reseptörleri, androjen reseptörleri, progesteron reseptörleri, tiroid reseptörleri ve retinoid reseptörleri dahil olmak üzere nükleer hormon reseptörleri aracılığıyla etki gösterdiği düşünülmekteydi. Bu alandaki çalışmaların genişletilmesiyle, endokrin bozucuların nükleer reseptörler, nükleer olmayan

steroid hormon reseptörleri, steroid olmayan reseptörler (serotonin reseptörü, dopamin reseptörü, norepinefrin reseptörü gibi nörotransmitter reseptörleri), orphan reseptörler (aril hidrokarbon reseptörü gibi) aracılığıyla etkilerinin bulunduğu, ayrıca hormon biyosentezi ve/veya metabolizmasında yer alan çeşitli enzimatik yollar gibi endokrin sistemi etkileyen çok sayıda mekanizma aracılığıyla etki gösterdiği bilinmektedir (244).

EDC'lerin hormonları taklit edebildiği, endojen hormon reseptörlerine bağlanarak agonist/antagonist gibi davranabildikleri, hormon sentezinin her aşamasına etki edebildikleri, hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyon yollarını etkileyebildikleri, endojen hormonların karaciğerdeki biyotransformasyonunu değiştirebildikleri, sitokrom P450 enzimlerinin aktivitelerini değiştirebildikleri, reaktif oksijen metabolitlerini arttırarak DNA, protein ve lipid hasarına neden olabildikleri, p53 ve p21 ekspresyonlarında değişikliğe yol açarak genotoksik etkilere sebep olabildikleri, DNA ve histon metilasyon ve asetilasyon kalıplarının değişmesine neden olarak epigenetik etkilere neden olabildikleri belirtilmektedir (13).

Hormonlar yaşam döngüsü boyunca farklı zamanlarda farklı etkiler ürettikleri için, EDC'ye maruz kalmanın zamanlaması ve süresi endokrin sistemler üzerindeki etkilerinin önemli unsurları olarak belirtilmektedir (242). Endokrin Bozucu Kimyasal maddelerin doğal hormon sistemlerine müdahale ederek yarattığı etkilerin bu maddelere maruziyet ortadan kalktıktan uzun zaman sonra bile görülebildiği, endokrin bozuculara maruz kalmanın ömür boyu sürecektir etkileri olabildiği ve hatta sonraki nesil için sonuçları olabildiği bildirilmektedir (12).

Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin organizma üzerindeki etkilerini değiştirebilen faktörler açısından bakıldığında; maruziyet yaşı, gecikmiş etkiler, karışım etkileri, alışılmamış doz-yanıt ilişkisi, epigenetik ve genotoksik etkiler göz önünde bulundurulması gereken kavramlar olarak belirtilmektedir (13).

-Maruziyet yaşı: EDC'lere maruziyet yaşının önemli olduğu, erken yaşta EDC maruziyetinin daha kalıcı etkiler bırakabileceği, fetal dönemde ya da bebeklik döneminde maruziyet ile yetişkin çağda maruziyetin farklı sonuçlar doğurabileceği belirtilmektedir (13). Prenatal, postnatal dönem ve ergenlik döneminin EDC'lere duyarlılığın ana zamansal pencereleri olduğu belirtilmektedir (245).

-Gecikmiş etkiler: EDC'lerin etkilerinin, maruziyet sonrası ilerleyen yıllarda ortaya çıkabildiği, bu durumun da EDC maruziyetleri ile sonraki yıllarda gelişen hastalıklar arasında neden sonuç ilişkisini değerlendirmek açısından zorluk yarattığı bildirilmektedir (13,247).

-Karışım etkileri: Bireylerin ve popülasyonların EDC'lere maruz kalmasının nadiren tek bir bileşikten kaynaklanmakta olduğu, sıklıkla diğer çevresel kirleticilerin de bulunmasının muhtemel olduğu, farklı EDC'lerin birbirlerinin etkilerini değiştirebildiği, inhibe edebildikleri ve sinerjistik etkiler gösterebildikleri belirtilmektedir (13,244).

-Alışılmamış doz-yanıt ilişkisi: EDC'lere en düşük seviyeler de dahil olmak üzere herhangi bir seviyede maruz kalmanın etkili olduğu, özellikle maruziyet kritik pencere olarak adlandırılan gelişimsel dönemde ise düşük maruziyetlerin bile önem taşıdığı, yine bazı çalışmalarda düşük dozların yüksek dozlardan daha güçlü etkiler gösterebildiği, ters U veya U şeklindeki doz yanıt eğrilerinin EDC maruziyetlerinde görülebildiği belirtilmektedir (13,244). Ayrıca tekrarlanan düşük doz maruziyetlerin de toksisiteye neden olabildiği belirtilmektedir (248).

-Epigenetik ve Genotoksik etkiler: EDC maruziyetinin yalnızca maruz kalan bireyleri değil sonraki nesilleri de etkileyebildiği, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi gen ekspresyonunu düzenleyen faktörlerin modifikasyonları yoluyla iletebildikleri belirtilmektedir (244).

2.2.3. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin İnsan Sağlığına Etkileri

Endokrin bozucu kimyasalların, kardiyovasküler problemler, diyabet, obezite, üreme anormallikleri, tiroid problemleri ve neoplazm birçok kronik hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir (14). Kriptorşidizm, hipospadias, testiküler kanserler, prostat kanseri, puberte prekoks, fertilite problemleri, polikistik over sendromu, endometriozis, uterin fibrinoidler, biliş, öğrenme ve hafızadaki eksiklikler, zeka geriliği, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar, serebral palsi gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde endokrin bozucu kimyasalların rolü olabileceği düşünülmektedir (15).

Bazı Endokrin Bozucu Kimyasalların obezite ile ilişkileri ortaya konmuş ve "obezojenler" olarak adlandırılan bu endokrin bozucu kimyasalların adipogenezi destekleyerek kilo alımına neden olabileceği gösterilmiş, ayrıca çeşitli EDC'ler tip 2 DM

gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (11,249). Son yıllardaki çalışmalarda EDC'lere maruziyet ile endometriozis, subfertilite, adenomiyozis ve erken doğum arasında güçlü bağlantılar da bildirilmektedir (250).

Endokrin bozucuların hücre büyümesini kontrol eden hücresel süreçleri etkilediği, EDC'lere maruz kalmanın kanser riski ile ilişkili olduğu ve farklı EDC türlerine maruz kalmanın daha yüksek meme kanseri olasılığı ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir (251). Endokrin bozucu kimyasalların, kalsiyum metabolizmasını bozarak kas-iskelet sistemi patolojilerinin gelişmesine katkıda bulunabildikleri de bildirilmektedir (252).

EDC'lere maruziyetin, zeka geriliği, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklarla ve biliş, öğrenme ve hafızadaki eksiklikler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (15,253). Bir gözden geçirme çalışmasında, otizm spektrum bozukluğu ile EDC'lerin ilişkisinin değerlendirildiği dört çalışmada otizm spektrum bozukluğu ile BPA, pestisitler ve hava kirleticilerine maruziyetle ilişkiler gösterildiği, DEHB ile EDC maruziyeti ilişkisinin değerlendirildiği altı çalışmada DEHB ile PCB'ler, dialkil fosfat, klorpirifos dahil olmak üzere çeşitli kimyasallara maruziyetle ilişkiler gösterildiği, beş çalışmada ise BPA, ftalatlar ve PBDE'ler ile dışsallaştırma davranışlarının ilişkili olduğunun gösterildiği belirtilmektedir (254).

Endokrin bozucu kimyasallar, günlük hayatın bir çok alanında yaygın kullanımları ve bir çok kronik hastalıkla ilişkileri nedeniyle önemli ve maliyetli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (247). Bisfenol A, en yaygın kullanılan endokrin bozucu kimyasallardan biri olması açısından önem taşımaktadır.

2.2.4. Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A (BPA, 2,2-bis(4'-hidroksifenil) propan), 1960'lardan beri polikarbonat plastik ve epoksi reçinelerin sentezinde kullanılan, bir aseton molekülü ve iki fenol molekülünden üretilen, endüstriyel bir kimyasaldır (12,255,256). BPA, suda çözünebilir, stabil ve inaktif bir bileşiktir, ancak ısı maruziyeti ile, pH değişimlerinde ve UV ışığı altında ester bağları hidrolize olmaktadır (256).

Yılda 3 milyon ton BPA üretildiği ve endüstriyel, tarımsal ve tıbbi amaçlarla kullanılan plastiklerin üretiminde kullanıldığı tahmin edilmektedir (256). Yiyecek ve içeceklerin saklandığı plastik kaplarda ve diğer tüketim mallarında kullanılan polikarbonat plastiklerde, plastik oyuncaklarda, plastik poşetlerde, elektronik aletlerde, geri dönüştürülmüş kağıtlarda,

plastik tıbbi ürünlerde, sigara filtrelerinde, konserve gıda kutuları, metal içecek kutuları, su boruları gibi metal ürünlerin içini kaplamada kullanılan epoksi reçinelerinde, PVC ve bazı dental dolgu maddeleri gibi pek çok üründe bulunmaktadır (12,256–258). Son yıllarda bir çok ülkede bebek biberonlarında ve çocuk ürünlerinde kullanımı yasaklanmıştır (12,257,259).

BPA monomerleri, yiyecek ve içeceklerin yanı sıra suda, toprakta ve havada çözülebildiğinden, BPA potansiyel olarak bir gıda ve çevre kirleticisi olarak değerlendirilmektedir (256). Çevre (su, hava, toprak), insan BPA maruziyetinin kaynaklarıdır ancak ana maruziyet yolu gıdalar olarak belirtilmektedir (260). İnsanda BPA maruziyeti oral yoldan, inhalasyonla ve dermal yolla gerçekleşmektedir (258).

Diyet ile alınan BPA'nın, gastrointestinal sistemden emilip karaciğere taşındığı, burada ana olarak CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edildiği, karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğradığı ve glukuronik asit ile konjuge olarak major metaboliti BPA-glukuronide, sülfat konjugasyonuna uğrayarak minor metaboliti BPA-sülfata dönüştürülüp idrarla atıldığı bilinmektedir (256,261,262). Ortalama altı saatlik bir yarılanma ömrünün olduğu ve yaklaşık 42 saatte tamamına yakınının atıldığı, BPA'nın büyük kısmının idrarla atıldığı, serbest BPA'nın esas olarak dışkı ile, metabolitlerinin ise idrarla atıldığı belirtilmektedir (261,262).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesinin raporunda (EFSA, European Food Safety Authority), hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilerle, BPA'nın ratlarda gözlemlenen yan etki bulunmayan dozu (NOAEL, No-Observed-Adverse-Effect-Level) 5 mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak belirtilmiş, buna dayanarak insanlarda tolere edilebilir günlük alım (TDI, Tolerable Daily Intake) dozunun ise 0,05 mg/kg vücut ağırlığı/gün (50 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün) olduğu belirtilmiştir (263).

Çevre Koruma Ajansı (The Environmental Protection Agency, EPA) insanların günde yaklaşık 1-5 mikrogram BPA'ya maruz kaldığının tahmin edildiğini belirtmektedir (256). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) verilerine göre, gıdalardaki BPA kaynaklı ortalama diyet maruziyetinin bebekler için 0,2-0,4 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün ve çocuklar ve yetişkinler için 0,1-0,2 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün olduğu belirtilmektedir (264). Bununla birlikte, tüketici ürünlerinin BPA sızıntı seviyelerinden mevcut maruz kalma tahminlerinin yapıldığı çalışmalarda insan maruziyetinin 1-5 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün (0,325 mg/gün/yetişkin'e kadar) aralığında değiştiği belirtilmektedir, ancak farmakokinetik modelleme verilerinden elde edilen bilgiler, BPA'nın dolaşımda gözlenen seviyelerini

açıklamak için 100 mg/gün/yetişkin düzeylerine kadar oral alımların gerekli olacağını düşündürmekte, bunun da TDI değerlerinden çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (19).

Bir çok çalışmada BPA'nın insanlarda serum, idrar, amniyotik sıvı, foliküler sıvı, plasenta dokusu ve göbek kordonu kanında ölçülebileceği gösterilmiştir (19).

BPA hem serumda hem de idrarda ölçülebilmekte, üriner BPA ölçümlerinin daha az invaziv olmasına rağmen vücuttan atılan BPA'yı ölçmesi, in vivo maruziyeti ölçmemesi sebebiyle serum BPA ölçümlerinin maruziyetin daha iyi bir ölçüsü olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (258). Aynı zamanda diyet yoluyla sürekli maruz kalma nedeniyle, idrar BPA'sı son maruziyetin iyi bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Ancak idrarla atılan BPA'nın çoğunluğu konjuge formdadır, BPA'nın asıl endokrin bozucu etkiyi yapan biyolojik olarak aktif formu serbest halde bulunan BPA olduğundan, serum serbest BPA ölçümlerinin biyolojik aktiviteyi daha doğru şekilde yansıtabileceği belirtilmektedir (258).

İnsanlarda BPA'nın hızlı metabolizması, atılımı ve yarı ömrünün yaklaşık altı saat olması sebebiyle spot idrar veya tek serum numuneleri bireylerde uzun süreli BPA maruziyetini tam olarak yansıtamayabileceği, bu numunelerin son dönemdeki maruziyeti yansıttığı düşünülebilir. Ancak farklı zamanlarda alınan idrar örnekleriyle yapılan bir çalışmada spot numunelerin yetişkinlerde uzun süreli maruziyeti makul bir şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir (265). Bu nedenle tek numune BPA ölçümlerinin, yetişkinlerde daha uzun vadeli maruziyeti yansıtabileceği belirtilmektedir (258).

BPA'nın özellikle gelişmiş ülkelerde hemen hemen tüm bireylerde vücut sıvı örneklerinde saptandığına dair çalışmalardaki tutarlı bulgular, insanların sürekli olarak BPA'ya maruz kaldığını göstermektedir (19). BPA'nın hızlı metabolik klirensine ve kısa yarı ömründe rağmen, kanda ve idrarda ölçülebilir BPA seviyelerinin saptanmasının, BPA alımının aslında önerilenden çok yüksek olabileceğini ve/veya sürekli günlük maruziyetlerin BPA'nın biyolojik olarak birikmesine yol açarak, akut tek uygulamaya dayalı BPA metabolizması modellemelerinde temsil edilmeyen kararlı durum seviyelerine yol açtığını düşündürdüğü belirtilmektedir (266).

BPA maruziyetinin, infertilite, düşük ve erken doğum, PCOS, endometriozis, meme kanseri, erkek cinsel işlev sorunları, düşük sperm kalitesi, erkek genital sistem anomalileri, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler sistem hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları, çocuklarda astım ve hırıltılı solunum, çocuklukta davranış problemleri ve DEHB gibi

nörogelişimsel bozukluklar gibi birçok bozukluğun gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir (258). BPA maruziyetinin çeşitli hastalıkların etiyolojisindeki rolü ile ilgili birçok çalışma halen devam etmektedir.

2.2.4.1. Bisfenol A'nın Reseptör Düzeyindeki Etkileri

BPA, laboratuvar çalışmalarında östrojen reseptörlerine bağlandığı ve östrojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiş bir endokrin bozucu kimyasaldır (258). Ancak BPA, etki ettiği reseptörlere göre hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkiler gösterebilmektedir. BPA'nın endokrin bozucu etkileri yalnızca östrojenik aktivitenin değiştirilmesinden ibaret olmayıp, androjen sistemleri üzerinde, tiroid hormon fonksiyonları üzerinde, merkezi sinir sisteminin gelişimi, farklılaşması ve işlevi üzerinde, bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini de içermektedir (267). Ayrıca BPA'nın nükleer hormon reseptörlerinin aktivitelerinden bağımsız mekanizmalar yoluyla hücre içi sinyal iletim yollarını etkilediği, sitokrom P450 enzim sistemleri üzerine etkilerinin bulunduğu ve epigenetik mekanizmalar yoluyla etkileri bulunduğu da bilinmektedir (267).

BPA'nın östrojene duyarlı gen ekspresyonunu düzenleyen östrojenik sinyalleri indüklemek için nükleer steroid reseptörleri ER alfa (ER α) ve ER beta (ER β)'ya bağlanarak bazı etkilerini gösterdiği bilinmektedir (267). BPA, klasik nükleer östrojen reseptörlerine (ER'ler) bağlanmakta ve hedef dokulara, hücre tiplerine, ER alt tiplerine ve ER-ligand komplekslerinin farklı kofaktörlerine bağlı olarak agonist ya da antagonist etkiler gösterebilmektedir (268). İlgili dokuya ve ER alt tipine bağlı olarak BPA, ER β reseptörlerinin bir agonisti ve ER α 'nın bir agonisti/antagonisti olarak hareket edebilmektedir (269).

BPA'nın, estradiol ile karşılaştırıldığında ER- α ve ER- β için daha düşük afiniteye sahip olduğu bilinmektedir (270). Nükleer östrojen reseptörleri için 17-beta estradiol'e (E2) göre BPA'nın daha düşük bir afinitesi olmasına rağmen, nükleer olmayan östrojen reseptörlerinin aracılık ettiği etkiler için östrojenik gücünün estradiole eşit olduğu belirtilmektedir (271). BPA'nın, plasenta ve memeli cenin beyrinde yüksek oranda eksprese edilen ERY için ER α 'ya göre 80 kat daha fazla afiniteye sahip olduğunun çeşitli çalışmalarda gösterildiği bildirilmiştir (268). BPA'nın ayrıca hızlı östrojenik yanıtlarla ilişkilendirilmiş bir östrojen membran reseptörü olan GPR30 (Gproteinine bağlı östrojen reseptörü 30) reseptörüne bağlanabildiği ve genomik olmayan östrojenik işlevlerde de etkili olabildiği de belirtilmektedir (268,271).

BPA, endojen E2 ile yarışarak östrojenik yanıtı bloke ederek bir antiöstrojen görevi görebilmekte, ayrıca doğrudan androjen reseptörlerine bağlanıp antiandrojenik etkiler gösterebilmektedir (258,267). BPA'nın ayrıca seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanabildiği, aromataz enziminin aktivitesini değiştirerek testosteron ve östradiol sentezinin azaltabildiği de gösterilmiştir (268,272).

BPA'nın tiroid hormon reseptörlerine bağlandığı, tiroid fonksiyonu üzerinde hem agonist hem de antagonist etkiler gösterebildiği, T3'ün tiroid reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek tiroid hormon etkilerini bozabildiği de belirtilmektedir (258,273). Ayrıca aril hidrokarbon reseptörünün aktivitesini azalttığı in vitro olarak gösterilmiş, in vivo olarak ise beyinde aril hidrokarbon reseptörünün mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (274,275). BPA'nın glukokortikoidler tarafından düzenlenen yanıtları değiştirebildiği, kortikoid agonisti olarak davranabildiği, 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enziminin mRNA ekspresyonunu ve enzimatik aktivitesini arttırarak adipogenez destekleyebildiği, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) reseptörüne bağlanabildiği, beyin seksüel diferansiyasyonunu ve kemirgenlerde davranışı etkilediğinin gösterildiği belirtilmektedir (268,276–278).

BPA'nın endokrin bozucu etkileri, çeşitli hücre sinyal yolları aracılığıyla karsinogenezi, üreme toksisitesini, inflamatuvar ve immün yanıtları, beyin ve sinir sistemini etkilemesi ile meydana gelir (261). BPA, östrojen reseptörü α/β (ER α/β), androjen reseptörü (AR), G proteinine bağlı östrojen reseptörü 30 (GPR30), insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) ve östrojenle ilişkili reseptör gama (ERR γ) reseptörleri gibi membran reseptörleri ve nükleer reseptörlere bağlanarak aktive ettiği çeşitli sinyal yollarıyla kanser hücresi büyümesinin, hayatta kalmasının, çoğalmasının, göçünün, apoptozun düzenlenmesinde ve antikanser ilaç direnci gelişiminde etki göstermektedir (261).

BPA'nın DNA metilasyonunu değiştirerek epigenetik mekanizmalara etkili olduğu, kemirgenlerde prenatal BPA maruziyetinin östrojen reseptör alt tiplerini kodlayan genlerin ekspresyonunu değiştirdiği, normal plasenta gelişimini bozduğu, epigenetik düzenlemeye stabilite ve esneklik sağlayan düzenleyici faktörlerin gen ekspresyonunu bozduğu, hipotalamik faktörlerin normal gelişimini olumsuz etkilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (279–282).

BPA maruziyetinin, hem sıçan hem de insan olmayan primat modellerinde hipokampal ve prefrontal spine sinapslarında estradiol sinaptogenik yanıtı büyük ölçüde ortadan kaldırdığı, sıçanlarda sinaptik remodellingi değiştirdiği, insan dışı primatlarda in utero maruziyetin hipokampüsteki dopamin nöronlarını ve spine sinapsları etkilediği, kısmen D1 reseptör ekspresyonunun arttırılmasını da içeren bir etkiyle dopaminerjik nörotransmisyonu upregüle ederek mezolimbik dopaminerjik sistemin aktivitesini değiştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (267,283–285).

2.2.4.2. Bisfenol A ve Nörogelişimsel Bozukluklar

BPA; zihinsel yetersizlik, öğrenme güçlüğü, görme ve işitme sorunları, serebral palsi, nöbet bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar için bir risk faktörü olarak şekillenmektedir (255). İnsanlarda BPA ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki potansiyel bağlantıları araştıran klinik ve epidemiyolojik çalışmaların, erken BPA maruziyeti ile dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu gibi gelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkileri tekrar tekrar tanımladığı belirtilmektedir (255).

Birçok çalışmada Nörogelişimsel Bozukluk prevalansının son birkaç on yılda önemli ölçüde arttığının saptandığı belirtilmektedir (255). 3-17 yaş arasında ABD’li çocuklarda Ulusal Sağlık Görüşme Anketi (National Health Interview Survey, NHIS) verilerine dayalı yapılan bir çalışmada 2009-2017 yılları arası gelişimsel bozuklukların yaygınlığında %9,5’lik bir artış saptandığı; bu çalışmada 2009–2011 yılları arasındaki oranlar ile 2015–2017 yılları arası oranlar karşılaştırıldığında, herhangi bir gelişimsel bozukluk yaygınlığının %16,2’den %17,8’e; DEHB yaygınlığının %8,5’den %9,5’e; OSB yaygınlığının %1,1’den %2,5’e; zihinsel yetmezlik yaygınlığının ise %0,9’dan %1,2’ye yükseldiği ve tüm bu bozukluklar için anlamlı artışlar bulunduğu belirtilmektedir (286).

Nörogelişimsel Bozuklukların son yıllarda yaygınlığının giderek artması toplum sağlığı açısından ve bu bozuklukların etiyolojik faktörlerinin araştırılması açısından önem taşımaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisinde çeşitli genetik, epigenetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde esas olarak nörogenez, glial ve nöronal proliferasyon ve migrasyon, sinaptogenez, miyelinizasyon ve nöral gelişim aşamalarındaki bozukluklar bulunmaktadır (256).

Nörogelişimin ilk kritik hücrel süreçlerinden biri, nöral öncü hücrelerin göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını içeren bir süreç olan nörogenezdir ve nörogenezdeki bozulmalar ve anormallikler çeşitli nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (255,287,288). Nörogenez, embriyonik beyin gelişimi sırasında başlamakta ve subventriküler bölge ve hipokampustaki dentat girus dahil olmak üzere yetişkin memeli beyninin lokalize bölgelerinde devam etmektedir (255). Hipokampal nöral kök hücreler, öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynayan mevcut nöroanatomik devrelere fonksiyonel olarak dahil olan yeni granül nöronlar üretir (289). Nörogenez sırasında nöral kök hücreler (Neural Stem Cell, NSC) ve nöral progenitör hücreler (Neural Progenitor Cell, NPC), nöronlara ve glia hücrelerine dönüşmekte olup, öncü hücre tiplerinin uygun çoğalmasının ve farklılaşmasının çevresel kimyasal maruziyetleri gibi dışsal faktörlerden etkilenebildiği belirtilmektedir (255). BPA maruziyetinin farklı organizmalarda nöronal kök hücrelerin proliferatif kapasitesini ve nöronal farklılaşmayı etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (290–295). Nöral kök hücreler ve nöral progenitör hücrelerin uygun oranlarda çoğalma ve farklılaşması nörogenez ve beyin işlevleri için kritik önem sahip olup, in vitro ve in vivo çalışmalarda BPA maruziyetinin NSC/NPC proliferasyonu için gerekli gen ekspresyonlarını bozduğunun gösterildiği, bu hücrelerin gelişiminin kesintiye uğramasının nörogelişimsel bozuklukların gelişmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir (255).

Nörogelişimsel bozuklukların oluşumunda sinaptogenezdeki bozulmaların da etkili olduğu belirtilmekte olup, BPA maruziyeti ile sinaptogenezde meydana gelen bozulmaların insanlardan embriyonik kök hücre kaynaklı modelleri de içeren şekilde bir çok farklı organizmada gösterildiği bilinmektedir (255,296–303). Omurgalı ve omurgasız modellerini kullanan çalışmalarda, BPA maruziyetinin aksojenezi, dendritojenezi ve sinaptik bütünlüğü bozarak sinaps oluşumunu bozabileceğine dair kanıtlar bulunduğu, BPA'nın omurgasız canlılarda ve memelilerde sinaps oluşumu için kritik olan genlerin ekspresyonunu etkileyerek sinaptogeneze müdahale ettiği belirtilmektedir (255) .

Öğrenme, hafıza, uygun sosyal ve duygusal davranışın temeli olan ve nöronların bağlantılarının gücünü aktiviteye bağlı değiştirme yeteneği olarak tanımlanan sinaptik plastisitedeki bozulmaların da nörogelişimsel bozuklukların gelişmesinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (304–306). İn utero BPA maruziyetinin, dentritik spine yoğunluğunu azaltarak uzun süreli potansiyalizasyon (Long Term Potentiation, LTP) ve uzun süreli depresyon (Long

Term Depression, LTD)'u değiştirerek ve plastisitenin düzenleyici faktörlerinin ekspresyonunu bozarak sinaptik plastisiteyi etkilediği belirtilmektedir (255).

Özetle, BPA'nın neden olduğu nrotoksisitenin, beyinde sinaptik plastisitenin azalması, nöroenezin inhibisyonu, oksidatif stres oluşumu, otofaji ve apoptozun indüklenmesi yoluyla meydana geldiği belirtilmektedir (289).

Tiroid hormonunun, nöronal kök hücre proliferasyonu, migrasyon ve miyelinizasyon gibi erken beyin gelişimindeki hayati süreçleri düzenlediği, tiroid hormonu reseptörü etkilerinin epigenetik mekanizmalar yoluyla gen transkripsiyonunu modüle edebildiği, her ne kadar BPA seviyeleri ile tiroid hormon seviyeleri arasında farklı çalışmalarda hem pozitif hem de negatif ilişkiler belirtilmiş olsa da; BPA'nın tiroid hormon sistemi üzerine etki ederek nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir (307). Ayrıca BPA'nın östrojenik etkileri ve diğer birçok hormon sistemi üzerine olan etkilerinin beyin cinsel dimorfik gelişimini bozduğu da bilinmektedir (308). BPA'nın yetişkin beyin ve gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri in vivo ve in vitro birçok çalışmada incelenmiş olup, BPA'ya embriyonik maruz kalmanın sağlıklı neokortikal gelişimi, yetişkin deneklerde kortikal organizasyonu ve uzamsal öğrenmeyi bozduğu gösterilmiştir (256).

BPA maruziyetinin, hayvanlarda saldırganlık, kaygı, bilişsel eksiklikler, öğrenme ve hafıza bozuklukları ile ilişkili olduğu, beyin cinsel dimorfizmini etkileyebildiği, erkek sıçanlarda dopamin düzeylerini arttırabildiği, juvenil sıçanlarda sosyal davranışları etkileyebildiği belirtilmektedir (309).

Sıçanlarda in utero BPA maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, hem beyinde cinsel dimorfizmin değiştiği, hem de cinsiyete özgü davranışların değiştiği, maruziyetin olmadığı grup dişilerinde locus ceruleus (LC) hacmi daha büyük ve açık alandaki davranışlarında daha aktifken, maruziyet olan grupta daha küçük LC hacimleri ve azalmış açık alan davranışları gözlendiği belirtilmektedir (310). Son yıllarda hayvanlarda ve insanlarda katlanarak artan kanıtların, biliş, hafıza, duygular, enerji dengeleme özellikleri, sensorimotor sistemler ve ödül sistemleri için önemli olan alanların yapısı ve işlevleri açısından dimorfik olduğunu vurguladığı belirtilmektedir (311).

BPA Toksisitesi zerine Akademik ve Düzenleyici Görüşleri Bağlayan Konsorsiyum (Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on BPA Toxicity, CLARITY-BPA) alışmasında, perinatal BPA maruziyetinin (6. Gestasyonel gün ile postnatal 21.gün arasında;

2.5, 25 veya 2500 µg/kg vücut ağırlığı/gün şeklinde değişen dozlarda BPA maruziyetinin) sıçanlarda uzamsal navigasyonel öğrenme ve hafızayı bozduğunun saptandığı belirtilmektedir (312). Prenatal 7.günden postnatal 36.güne kadar günlük 100-500 mikrogram/kg vücut ağırlığı BPA maruziyeti olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada 2 dozda da Y-labirentinde azalmış değişim davranışının saptandığı ve bunun da çalışma belleği bozukluğuna işaret ettiği, aynı zamanda bu çalışmada BPA maruziyetinin kaudat putamende D2 reseptör bağlanmasını arttırdığı ancak DAT bağlanmasını azalttığı, ayrıca frontal kortekste ve hipokampusun bazı alanlarında NMDA reseptör bağlanmasını azalttığı saptanmış olup, farelerde uzun süreli BPA maruziyetinin bilişsel eksikliklere ve dopaminerjik ve NMDAerjik sistemlerde değişikliğe neden olabileceğini düşündürdüğü belirtilmektedir (23).

Literatürdeki bazı çalışmalarda BPA'nın öğrenme ve hafıza üzerindeki etkilerinin cinsiyete bağlı görüldüğü de belirtilmektedir (256). Perinatal olarak 5-50 m/kg/yem ağırlığı BPA'ya maruz bırakılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada erkek sıçanlarda bozulmuş uzamsal hafıza, artan kaygı ve azalmış keşif davranışları gözlenirken, dişi sıçanlarda uzamsal hafıza, kaygı ve keşif davranışlarının BPA'ya maruz kalmadan etkilenmediği belirtilmiştir (313). Perinatal dönemde BPA maruziyeti olan sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada, maruziyetin öğrenme ve hafıza üzerinde cinsiyete özgü etkileri olduğu, bunun da sinaptik plastisitenin ERα aracılı bozulması ve PKC/ERK/CREB sinyal yolunun downregülasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (314).

Doğum sonrası BPA maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, 7 haftalık adolesan sıçanlarda 12 gün boyunca günlük 40 ug/kg vücut ağırlığı BPA maruziyetinin, hem dişi hem erkek sıçanlarda kaygı ve bozulmuş uzamsal hafızaya neden olduğu gösterilmiştir (315). BPA'nın hafızayı etkileyebileceği olası mekanizmalar arasında; hipokampal plastisite ve hafıza oluşumu açısından önemi büyük olan glutamaterjik NMDA reseptörleri, hipokampüsteki ER-β reseptörleri, sinaptik dikenler üzerine etkiler (örn. PSD-95, Rho G proteinleri) ve apoptoz üzerine etkilerinin yer aldığı belirtilmektedir(316). Mevcut bilgilerin çoğu, BPA maruziyetinin hafıza ve öğrenme süreçlerinde değişikliklere neden olduğunu öne sürse de, literatürde BPA maruziyetinin ile hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (256).

Literatürde sıçanlarda perinatal dönemde düşük BPA maruziyetinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, yavrularda yetişkin dönemde artan kaygı ve depresif davranışlar gözlemlendiğini belirtilmektedir (317–319). Adölesan sıçanlarda bir hafta boyunca günlük

40mg/kg vücut ağırlığı BPA maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada erkek sıçanlarda anksiyojenik bir davranış paterni izlenirken dişilerde böyle bir etkinin gözlenmediği belirtilmiştir (320).

Literatürde BPA maruziyeti ile artan saldırganlık davranışlarını bildiren çalışmalar mevcuttur. Perinatal dönemde günlük 40mikrogram/kg vücut ağırlığı BPA'ya maruz bırakılan sıçanların yavrularının yetişkin dönem davranışlarının incelendiği bir çalışmada, BPA maruziyeti olan erkek sıçanlarda savunma davranışında artış gözleendiği, ancak dişi sıçanlarda böyle bir etkinin gözlenmediği belirtilmiştir (321).

Literatürde sıçanlar ve zebra balıkları ile yapılan çalışmalarda sınırlı kuluçka öncesi dönem veya gebelik dönemi BPA maruziyetlerini takiben, memelilerde gebelik ve laktasyon dönemlerinde BPA maruziyetini takiben hiperaktivite gelişiminin belirtildiği çalışmalar mevcuttur (322). Fertilizasyondan sonraki 8-52. saatlerde 0.01, 0.1, veya 1 µM dozlarında BPA'ya maruz bırakılan zebra balıklarında yapılan bir çalışmada larva aşamasında tüm dozlarda artan lokomotor aktivite gözleendiği belirtilmektedir (323). Ayrıca bir çalışmada zebra balıklarının gelişiminin erken ve geç nörojenik dönemlerine karşılık gelen fertilizasyon sonrası 16-24. Saatler ve 24-36. saatlerde 0,1 µM BPA'ya maruziyetinin de hareketlilik artışına neden olduğu gösterilmiştir (295). Sıçanlarda perinatal dönemde BPA maruziyeti ile yapılan bir çalışmada, dişi sıçanlarda 3.,6.,9. aylarda hiperaktivite saptandığı belirtilmiştir (324).

Perinatal dönemde BPA'ya maruz kalan erkek sıçanların incelendiği bir çalışmada, postnatal 21. günde erkek sıçanlarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinin saptandığı, bu sıçanların postnatal 28. günlerinde amigdalalarında GABAerjik disinhibisyon ve dopaminerjik artış saptandığı, bu durumun da BPA maruziyeti olan sıçanlarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinden sorumlu olabilecek anormal bir plastisite ve anormal bir kortikal- bazolateral amigdala sinaptik iletimine yol açtığını düşündürdüğü belirtilmektedir (325).

BPA maruziyeti ile ilgili hayvan deneyleri BPA ile ilişkili davranışsal sonuçların lokomotor aktivite artışı (hiperaktivite), öğrenme ve hafızadaki eksiklikler, artan kaygı benzeri davranışlar dahil olmak üzere DEHB, OSB, zihinsel yetersizlik gibi nörogelişimsel bozuklukların ortak fenotipi olan belirtiler üzerine yoğunlaştığı gözlenmektedir (255).

İnsanlarda birçok çalışmadan elde edilen bulgular, erken yaşamda BPA maruziyetinin nöral gelişimi etkilediğini göstermektedir (309). Gebeliğin 16.,26. haftalarında ve doğumdaki

anne idrarında BPA düzeylerinin ve doğum sonrası çocuklardaki davranışların değerlendirildiği bir çalışmada, BPA maruziyetinin 2 yaşındaki kız çocuklarda hiperaktivite ve saldırganlık şeklinde dışsallaştırma davranışları ile ilişkili bulunduğu belirtilmektedir (29).

Gebeliğin 16. Ve 26. Haftalarda anne idrarında BPA düzeyleri ile, postnatal 5. Haftada bebek davranışlarının incelendiği bir çalışmada, gebelikte BPA maruziyeti ile bebek nörodavranışsal ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (326). Gebelerin 3.trimesterdeki idrar BPA düzeyleri ile çocuklarının 7 ile 9 yaşları arasındayken değerlendirildiği bir çalışmada, 3.trimesterdeki idrar BPA konsantrasyonu ile çocuklarda sosyal davranışlarda bozulma arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (30).

Gebeliğin 27.haftasında anne idrarındaki BPA düzeyleri ile çocukların 6-10 yaş arası dönemdeki davranışlarının incelendiği bir çalışmada, BPA maruziyetinin, erkek çocuklarda artan içselleştirme ve dışsallaştırma davranışları, Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu özellikleri, depresif davranışlar, somatik problemler ile ilişkili olduğunun saptandığı belirtilmektedir (327).

Literatürde hem doğum öncesi hem de doğum sonrası maruziyetlerin incelenmesi açısından, gebeliğin 3.trimesterinde anne idrarı ve çocuklarının 3. ve 5. yaşlardaki idrar örneklerindeki BPA düzeyleri ile 7 ve 9 yaşlarında çocukların davranışlarının değerlendirildiği bir çalışmada, doğum öncesi BPA maruziyetinin erkek çocuklarda içselleştirme ve dışsallaştırma davranışlarında artış ile ilişkili saptandığı, doğum sonrası BPA maruziyetinin ise kız çocuklarında içselleştirme ve dışsallaştırma davranışlarında artış ile ilişkili saptandığı belirtilmektedir (31). Gebeliğin 3.trimesterinde anne idrarında ve doğum sonrası 3 ve 5 yaşlarında çocukların idrarında BPA düzeyleri ile çocuklarda anksiyete ve depresyon belirtilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, doğum öncesi BPA yüksekliğinin erkek çocuklarda depresyon ve anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (328).

Gebeliğin 16., 26. Haftalarında ve doğumda anne idrar örneklerinde, çocuklarda ise 1,2,3 yaşlarında idrar örneklerinde BPA düzeylerinin ve çocuk davranışlarının incelendiği bir çalışmada, gebelikte BPA maruziyetinin 3 yaşında kaygı, depresyon ve hiperaktivite ile ilişkili bulunduğu, kız çocuklar için bu örüntünün daha belirgin olduğu, davranış belirleyicileri açısından gestasyonel maruziyetin doğum sonrası maruziyetten daha önemli olduğu belirtilmektedir (27). Gebeliğin 24-40.haftaları arası ve çocuklarında 3-4 yaş arası idrar örneklerinde BPA düzeylerinin 198 anne-çocuk çiftinde incelendiği bir çalışmada, maternal

idrar BPA konsantrasyonlarının 3-5 yaş arasındaki erkek çocuklarda agresif davranışlar ve duygusal tepkisellik artışı ile ilişkili olduğunun bulunduğu belirtilmiştir (28).

Gebelik sırasında anne idrarında ve doğumdan sonra 5 yaşında çocukların idrarında BPA düzeylerinin değerlendirildiği 292 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, doğum öncesi idrar BPA konsantrasyonlarının, erkek çocuklarda anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere artan içselleştirme davranışları ile ilişkili bulunduğu, kız çocuklarında doğum öncesi BPA konsantrasyonları ile davranışlar arasında ilişki saptanmadığı; çocukluk çağındaki idrar BPA konsantrasyonlarının ise 7 yaşındaki kız çocuklarda davranış sorunları da dahil olmak üzere artan dışsallaştırma davranışlarıyla ilişkili olduğu, 7 yaşındaki hem erkek hem de kız çocuklarda dikkat eksikliği, hiperaktif davranışlarla ve artan içselleştirme davranışlarıyla ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (16).

Doğum öncesi BPA maruziyetinin, 1,4 ve yaşlarında 438 çocukta bilişsel, psikomotor ve davranışsal gelişim üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, gebeliğin birinci ve üçüncü trimesterinde annenin idrar BPA düzeylerinin, 1 ve 4 yaşında bilişsel puanlar ile ilişkili olmadığı ancak 4 yaşında artmış DEHB semptomları ile ilişkili bulunduğu, ancak 7 yaşında herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (329).

Doğum öncesi ve doğum sonrası BPA maruziyetlerinin değerlendirildiği, 228 anne ve çocuklarından oluşan bir çalışmada, gebeliğin 2.trimesterinden çocuklar 8 yaşına gelene kadar 2 prenatal 6 postnatal idrar örnekleri ile 8 yaşındaki çocukların davranış özellikleri karşılaştırılmış; prenatal BPA artışının kız çocuklarında artan dışsallaştırma davranışları ile, postnatal BPA artışının ise erkeklerde dışsallaştırma davranışları ile ilişkili saptandığı belirtilerek, BPA maruziyeti ile çocuk nörodavranışı arasındaki cinsiyete bağlı ilişkilerin BPA maruziyetinin zamanlaması ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (330).

Gebeliğin 12-16. Haftalarında anne idrar BPA düzeylerinin ile doğum kord kanı tirod hormon düzeylerinin (fT3, tT3, fT4, tT4, TSH) ve 2 ve 4 yaşlarında çocukların davranış özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, gebeliğin 12-16.haftalarında anne idrar BPA düzeylerindeki yüksekliğin, 2 ve 4 yaşlarındaki erkek çocuklarda emosyonel tepkisellik, kaygı, depresif belirtiler, somatik şikayetler, saldırgan davranışlar, içselleştirme ve dışsallaştırma sorunları ile ilişkili olduğunun, BPA düzeyleri ile çocuk davranış sorunları arasındaki ilişkide tiroid hormonlarının aracılık etkisi olmadığının saptandığı belirtilmektedir (331).

Doğum sırasında kordon kanı plazması BPA değerleri ile, 2 yaşında çocuğu olan 208 anne-çocuk çifti ve 7 yaşında çocuğu olan 148 anne-çocuk çiftinin değerlendirildiği bir çalışmada, BPA maruziyetinin kız çocuklarında tam ölçekli IQ, algısal akıl yürütme endeksi ve çalışma belleği endeksi değerlerinde olumsuz etkileri olduğu, erkek çocuklarında ise tam ölçekli IQ ve sözel anlama endeksi değerlerinde olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir (332).

Gebeliğin 3. Trimesterinde anne idrar BPA düzeyleri ile çocuklarda DEHB semptomları ve dil gelişimi ile ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, prenatal BPA maruziyetinin erkek çocuklarda dil gelişimi sorunları ile ilişkili olabileceği saptanmış, aynı çalışmada BPA düzeyleri ile DEHB semptomları arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (333).

Gebeliğin 1. Trimesterinde maternal serumda BPA ve ftalat metabolitlerinin ölçülerek çocuklarda davranış problemleri ile ilişkisinin değerlendirildiği 458 çocukla yapılan bir çalışmada, maternal serum BPA düzeylerinin ve toplam ftalat metabolit düzeylerinin, çocuklarda davranış problemleri ile ilişkisinin saptanmadığı belirtilmektedir (334).

Gebeliğin 2.trimesterinde annenin idrarında, doğum sonrası ise 3-4 yaşlarındaki çocuklarının idrar örneklerinde BPA düzeylerinin bakıldığı ve çocuklarda beyin diffüzyon manyetik rezonans görüntülemelerin yapıldığı, 98 anne-çocuk çiftinin dahil edildiği bir çalışmada, prenatal maternal üriner BPA düzeylerinin, çocukların beyin görüntülemesinde splenium ve sağ inferior longitudinal fasiküldeki ortalama diffüzivite ile ilişkili olduğunun, splenium difüzyonunun prenatal BPA düzeyleri ile çocuklarda içselleştirme davranışı arasındaki ilişkiye aracılık ettiğinin saptandığı belirtilmektedir (335). Çalışmada bulguların, prenatal BPA maruziyetinin, okul öncesi çocuklarda beyaz cevher mikroyapısında değişikliklere yol açabileceğini, bu değişikliklerin de erken yaşam BPA maruziyeti ile içselleştirme sorunları arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini düşündürdüğü belirtilmektedir (335).

Gebeliğin 22-29. Haftaları arasındaki annelerden toplanan spot idrar örneklerinde Bisfenol A ve ftalat düzeylerinin, erkek çocuklarının 5-6 yaşlarındaki IQ performansları ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, prenatal Bisfenol A ve ftalat maruziyetinin erkek çocuklarda IQ ile ilişkisinin saptanmadığı belirtilmiştir (336).

Literatürde 9-11 yaş arası 296 sağlıklı erkek çocuğun spot idrar örneklerindeki BPA düzeyleri ile bilişsel işlevlerin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, BPA düzeyleri ile Stroop test puanları arasındaki ilişkide, daha yüksek BPA düzeylerinin daha iyi inhibitör kontrolü

(interferans) işaret ettiği , diğer bilişsel testlerin sonuçlarında idrar BPA düzey artışının daha zayıf çalışma belleği işlevleri ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (337).

9-11 yaşları arası 300 çocuğun idrar BPA düzeyleri ile davranış özellikleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, BPA düzeylerinin yüksekliğinin, çocuklarda özellikle somatik şikayetlerle birlikte içselleştirme semptomları, düşünce sorunları ve sosyal problemlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (338).

8-11 yaş arası 1.089 çocuğun üriner BPA düzeyleri ile davranış ve öğrenme özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek BPA düzeylerinin; Çocuk Davranış Kontrol Listesi (CBCL)'nde toplam problem puanı artışı ve kaygı/depresyon puanları artışı ile ilişkili olduğu, Öğrenme Güçlüğü Değerlendirme Ölçeği (LDES)'nin öğrenme bölümü puanlarında ise azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (339).

Otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 46 çocuk ile 52 sağlıklı kontrolün idrar BPA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, OSB tanısı olan hastaların idrar BPA düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandığı belirtilmektedir (340).

Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı olan 48 çocuk ve 41 sağlıklı kontrolün serum MEHP, DEHP ve BPA seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, OSB tanılı çocukların serumunda üç endokrin bozucu kimyasalın da (MEHP, DEHP ve BPA) düzeylerinin kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek saptandığı belirtilmiştir (341).

Ülkemizde yapılan, DEHB tanılı 44 çocuk ve 51 sağlıklı kontrolün serum BPA, MEHP ve DEHP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, serum BPA ve MEHP değerlerinin DEHB tanılı hastalarda kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir (342).

6-12 yaş arası DEHB tanılı 215 çocuk ve 253 sağlıklı kontrol grubunun üriner BPA ve oksidatif DNA hasarının bir biyolojik belirteci olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'in konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çocukların idrar BPA düzeylerinin DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandığı, BPA maruziyeti ile 8-OHdG seviyelerinin de ilişkili olduğu, çocuklukta BPA maruziyetinin çocuklar için DEHB ve 8-OHdG konsantrasyonları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (343).

ABD'de 2003-2004 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerinin kullanıldığı, 8-15 yaş arasındaki 460 çocuğun idrar BPA konsantrasyonları ile DEHB tanısı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada,

çocuklarda daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarının DEHB ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin erkek çocuklarda kız çocuklarından daha güçlü olarak saptandığı belirtilmiştir (25).

Tüm bu literatür verileri ışığında, BPA gibi endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin DEHB etyopatogenezinde rol oynayan çevresel faktörlerden olabileceği, aynı zamanda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu semptomlarını ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastalarında Bisfenol A maruziyetinin, serumda Bisfenol A düzeylerinin ölçülerek, bilişsel işlevler ve işlevsellik üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Literatüre göre; şimdiye kadar Erişkin DEHB hastalarında BPA seviyelerinin bilişsel işlevler ve işlevsellik ile ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hasta grubunda BPA düzeylerinin yüksek görülebileceğini, BPA düzeylerinin yüksek saptandığı bireylerde işlevsellikte ve Stroop testi ve Wisconsin Kart Eşleme testleri ile değerlendireceğimiz bilişsel işlevlerde etkilenme görülebileceğini varsaydık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 30.12.2021 tarih ve 72 sayılı kararı ile onaylandı. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklendi.

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, DEHB tanısı alan ve daha önceden DEHB tanısı almış ancak halihazırda tedavi almayan hastalarla sağlıklı kontrollerin serum Bisfenol A düzeylerinin ve bilişsel işlev testlerinin karşılaştırılması, Bisfenol A düzeyleri ile bilişsel işlevlerinin ilişkisinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi

Araştırmamızın örneklemini; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, klinik muayeneleri ile DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konan, DSM IV tanı ölçütlerine göre geliştirilen DIVA 2.0 (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme) tanısal görüşme ölçeği ile tanıları doğrulanan ve DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) ile ek psikiyatrik tanıları taranan, değerlendirilmelerinin sonucunda çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya dahil edilmesi uygun bulunan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, çalışma için bilgilendirilmiş yazılı onam veren 22'si kadın, 23'ü erkek olmak üzere 45 hasta ve hastalara yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden benzer 45 sağlıklı kontrolden oluşturuldu.

Katılımcıların klinik ve sosyodemografik verileri tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu ile, BPA maruziyeti açısından plastik kullanımı ile ilgili bilgileri tarafımızca hazırlanan Plastik Maruziyeti Ölçeği ile değerlendirildi. Tüm katılımcılara DSM IV tanı ölçütlerine göre geliştirilen DIVA 2.0 (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme) tanısal görüşme ölçeği ve DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) envanteri uygulandı. DEHB grubundaki katılımcılar tarafından Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (25 maddelik kısa form) ve Sheehan Yeti Yitimi ölçeği dolduruldu. Tüm katılımcılardan klinik değerlendirmenin ardından BPA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:30-09:30 arası kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra aynı gün bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılara Wisconsin Kart Eşleme Testi

(WKET) ve Stroop Testi (ST) uygulandı. Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme Testleri öncesinde katılımcıların renkli görme bozukluklarının olmadığı Ishiara Renkli Görme Testi ile doğrulandı.

Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir;

DEHB Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak,
2. Araştırmacı tarafından yapılan görüşmede alınan anamnez ve yapılan ruhsal durum muayenesi neticesinde DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almak ve uygulanan DIVA 2.0 Tanısal Görüşme Ölçeği (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme) ile tanısı doğrulanmış olmak,
3. DEHB dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluğu bulunmamak (DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme; SCID-5 ile DEHB dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluğunun bulunmadığı doğrulanmış olmak),
4. Ölçeklerdeki ve bilişsel testlerdeki soruları cevaplayabilecek entelektüel kapasiteye sahip olmak,
5. Çalışmaya dahil edildiği günden en az 3 gün öncesine kadar herhangi bir ilaç ve vitamin takviyesi kullanmamış olmak,
6. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi tıbbi durumları olmamak, alkol ve madde kötüye kullanımı olmamak,
7. En az lise mezunu eğitim düzeyinde olmak,
8. Normal renkli görmeye sahip olmak (Ishiara Renkli Görme Paletleri ile doğrulanmış normal renkli görmeye sahip olmak),
9. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve yazılı onam vermek

DEHB Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Bilinen sistemik, kronik, düzenli ilaç kullanımını gerektiren, genel tıbbi durumu bozacak düzeyde bir tıbbi hastalığı bulunmak,
2. Genel fizik muayene bulgularında belirgin bozuklukları bulunmak,

3. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi tıbbi durumları olmak, alkol ve madde kötüye kullanımı bulunmak,

4. Çalışmaya dahil edildiği günden en az 3 gün öncesine kadar herhangi bir ilaç ve vitamin takviyesi kullanmış olmak,

5. Komorbid psikiyatrik hastalığı bulunmak,

6. Normal renkli görmeye sahip olmamak,

7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek ve yazılı onam vermemek

Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak,

2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamak, halihazırda psikiyatrik tedavi görmüyor olmak,

3. Hasta grubundaki kişiler ile aynı yaş ve eğitim diliminde yer almak (18-65 yaş aralığında olmak, en az Lise mezunu olmak, hasta grubundaki bireyler ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmesi uygun bulunmak),

4. Ölçeklerdeki ve bilişsel testlerdeki soruları cevaplayabilecek entelektüel kapasiteye sahip olmak,

5. Çalışmaya dahil edildiği günden en az 3 gün öncesine kadar herhangi bir ilaç ve vitamin takviyesi kullanmamış olmak,

6. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi tıbbi durumları olmamak, alkol ve madde kötüye kullanımı olmamak,

7. En az lise mezunu olmak,

8. Normal renkli görmeye sahip olmak (Ishihara Renkli Görme Paletleri ile doğrulanmış normal renkli görmeye sahip olmak)

9. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve yazılı onam vermek

Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Bilinen sistemik, kronik, düzenli ilaç kullanımı gerektiren genel tıbbi durumu bozacak düzeyde bir tıbbi hastalığı bulunmak,

2. Genel fizik muayene bulgularında belirgin bozuklukları bulunmak,
3. Mental retardasyon, bilişsel fonksiyonları etkileyecek deliryum, demans, epilepsi gibi tıbbi durumları bulunmak, alkol ve madde kötüye kullanımı bulunmak,
4. Çalışmaya dahil edildiği günden en az 3 gün öncesine kadar herhangi bir ilaç ve vitamin takviyesi kullanmış olmak,
5. Bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmak,
6. Normal renkli görmeye sahip olmamak,
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek ve yazılı onam vermemek

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Klinik ve Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik ve klinik veri formu ile hastaların ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, eğitim yılı, çalışma durumu, gelir düzeyi, medeni durumu, okuma yazmayı öğrenme zamanı, sınıfta kalma öyküsü, okulda disiplin cezası alma öyküsü, adli olay ve trafik cezası öyküsü, ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza öyküsü, psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan sebeplerle acil servise başvuru öyküsü, intihar girişimi ve kendine zarar verici davranış öyküsü, istismar öyküsü, alkol-madde-sigara kullanımı, ailede ruhsal hastalık öyküsü, anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü, doğumda anne ve baba yaşı, doğumda komplikasyon öyküsü, annenin gebelikte alkol-madde-sigara kullanım öyküsü, gestasyonel diyabet ve yardımcı üreme tekniği öyküsü gibi klinik ve sosyodemografik özellikleri içeren bilgiler toplanmıştır.

3.3.2. Plastik Maruziyeti Ölçeği

Araştırmacı tarafından literatürün taranması ile geliştirilen, Bisfenol A maruziyeti açısından kişilerin günlük yaşamdaki plastik kullanım alışkanlıklarının ve diğer olası Bisfenol A kaynaklarının kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi amacıyla oluşturulmuş 28 sorudan oluşan bir ölçektir. 28 sorudan 11 tanesi plastik kaplardaki çeşitli yiyecek ve içeceklerin düzenli tüketimini sorgulamakta ve cevaplar 'Evet', 'Hayır', 'Bazen' seçeneklerinden oluşmakta olup, bu 3 seçenekli sorular için 'Evet=2 puan', 'Bazen=1 puan', 'Hayır=0 puan' olarak hesaplanmaktadır. Ölçeğin kalanında bulunan 17 soruda, plastik kaplarda yiyeceklerin saklanması, plastik tabak, bardak, çatal vs. kullanımı, plastik eldiven, damacana, su ısıtıcısı,

elektrik sobası, ev eşyası vb. kullanımı, bulaşık makinasında plastik kapları yıkama, sobada plastik yakma, diş dolgusu-protez mevcudiyeti, PVC kaplama, plastik su borusu mevcudiyeti gibi sorular bulunmaktadır. Ölçeğin bu 17 sorusu için cevaplar 'Evet' ve 'Hayır' seçeneklerinden oluşmakta ve bu sorular için 'Evet=1 puan', 'Hayır=0 puan' olarak puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 0 ile 39 puan arası değişmektedir. Ölçeğimizin Cronbach's alpha değeri tüm grup için 0,813; hasta grubu için 0,842; kontrol grubu için ise 0,756 olarak hesaplanmıştır.

3.3.3. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)

SCID-5, DSM-5 tanılarını koymak için First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme klavuzudur (344). 10 modülden oluşmaktadır ve 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise araştırmacı sorular bulunmaktadır. Modüller; psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. Yeni bir modül olarak dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu modülünün eklenmesi SCID-5'te öne çıkan yenilikler arasındadır. Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (345).

3.3.4. DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in Adults) Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme Ölçeği

DIVA 2.0 Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme Ölçeği, erişkinlerde DEHB tanısının sorgulanması için DSM IV tanı kriterlerine göre J.J.S. Kooij ve M.H. Francken tarafından geliştirilmiş Hollandaca yapılandırılmış görüşme formudur (346). Görüşme sırasında bilgiler, hastanın kendisinden ve yakınlarından alınabilmekte ve birlikte değerlendirilebilmektedir.

Her biri çocukluk ve yetişkinlik dönemi için ayrı ayrı sorgulanmak üzere, dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri ve belirtilerin başlangıcı ve belirtiler sonucu gelişen işlevsellik kaybının sorgulanmasını içeren 3 bölümden oluşmakta ve DSM IV'deki semptomların her biri için somut örnekler verilerek 18 semptomun tek tek sorgulanmasına dayanmaktadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti gruplarında en az altı ölçütün karşılanıp karşılanmadığı, semptomların yaşam boyu süregelenliği, belirtilerin kişinin yaşamında iki veya daha fazla alanı anlamlı düzeyde etkileyen klinik ya da psikososyal işlev bozukluğuna yol açıp açmadığı, belirtilerin başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanıp

açıklanmadığı değerlendirilmektedir. Erişkinlikteki ve çocuklukta belirti ve davranışlar ayrı ayrı değerlendirilmekte, ayrıca belirtilerin günlük hayatta yol açtığı işlev bozukluğunun değerlendirilmesi için iş ve eğitim, ilişkiler ve aile hayatı, sosyal ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve hobiler, özgüven ve benlik imgesi olmak üzere beş ana alanda somut örnekler verilmektedir. Hollandaca'dan Türkçe'ye çevirisi Fred Jansen ve Türkçe'den Hollandaca'ya geri çevirisi Antoinette Verburg tarafından Janssen tarafından desteklenerek yapılmıştır. Prof. Dr. Nahit Motavalli Mukaddes, Doç. Dr. Bedriye Öncü, T.I. Annet Bron, M. van Bussel ve Dr. J. J. Sandra Kooij, DIVA Foundation tarafından Mayıs 2013'de gözden geçirilmiştir (346).

3.3.5. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği, çocukluk çağındaki DEHB belirtilerini geriye yönelik sorgulamak ve erişkinlerde DEHB tanısının konmasına yardımcı olmak amacıyla, erişkinlerde DEHB tanısının konması için geliştirilen Utah ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir (347). Ölçek geliştirme çalışması sırasında 61 maddeden oluşan uzun form oluşturulmuş, yapılan analizler sonucu DEHB'li erişkinleri sağlıklı kontrollerden en iyi ayırdığı saptanan 25 madde belirlenmiş ve bu maddelerden oluşan kısa form oluşturulmuştur (347). Her bir madde 0 ile 4 puan arası (0=hayır ya da çok hafif, 1= hafif, 2=orta derecede, 3=fazla, 4=çok fazla) derecelendirilen beşli likert tipi bir ölçektir. Bu maddelerden elde edilen 0-100 arası puanlar Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanını oluşturmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir ve kesme puanı 36 olarak alındığında duyarlılığın %82,5, özgüllüğün ise %90,8 olarak saptandığı belirtilmiştir (348).

3.3.6. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

Sheehan ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek, "iş", "sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları", "aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar" alt ölçekleri ile bu alanlardaki yeti yitimini belirlemek üzere kullanılmaktadır (349). Puanlama 0 ile 10 puan arasında her alt ölçek için ayrı ayrı yapılmakta; her alt ölçek için yeti yitimi puanlaması, hiç (0), hafif (1, 2, 3), orta derecede (4, 5, 6), ileri derecede (7, 8, 9) ve çok şiddetli (10) olmak üzere değişik düzeylerde derecelendirilerek belirtilmektedir. Ayrıca alt ölçeklerde belirtilen puanların toplamı olarak toplam puan da ayrı olarak belirtilmektedir, toplam puan 0-30 puan arasındadır. Kişinin kendisi tarafından doldurulan bu ölçekte puan yükseldikçe yeti yitimi artmaktadır (349). Erişkin DEHB hastalarında fonksiyonel bozulmayı izlemek açısından faydalı bir ölçek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (350).

3.4. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

3.4.1. Stroop Testi TBAG Formu

Stroop testi ilk olarak John Ridley Stroop tarafından 1935’de bir deneysel görev olarak geliştirilmiştir (351). Daha sonra testin çeşitli formları düzenlenmiştir, çalışmamızda kullanılan Stroop testi TBAG Formu, orijinal Stroop testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur ve Stroop testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan formudur (352). Stroop testi TBAG formunun Türk kültürüne standardizasyonu ve Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (353).

Stroop testi TBAG Formu, Victoria formunda olduğu gibi, 14,0 X 21,5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır ve her kartın üzerinde 4’er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin “uyarıcı” maddeleri olup, bu kartlarda mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır (352). 1. Kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah basılmış renk isimleri, 2.kartın üzerinde farklı renkte basılmış renk isimleri, 3.kartın üzerinde farklı renklerde basılmış daireler, 4.kartın üzerinde renkli basılmış nötr kelimeler (kadar, zayıf, ise, orta kelimeleri) bulunmaktadır. Stroop testi TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır; 1.bölüm 1.kartın okunduğu bölüm olup, beyaz zeminde siyah basılmış renk isimleri okunur; 2. Bölümde 2.karttaki farklı renklerde basılmış renk isimleri okunur; 3.bölümde 3.karttaki renkli basılmış dairelerin rengi söylenir; 4.bölümde 4.karttaki nötr kelimelerin renkleri söylenir; 5.bölümde ise 2.karttaki farklı renklerde basılmış renk isimlerinin renkleri söylenir. Testte, her bir bölümün tamamlanma süresi, o bölümdeki hata sayısı ve o bölümdeki düzeltme sayısı olmak üzere her bir bölüm için 3’er, toplamda 15 puan hesaplanmaktadır.

Bölümler	Kullanılan Uyarıcı Kartlar	Uyarıcı Kartın Kapsamı	Görev
1.Bölüm	1.Kart	Siyah Basılmış Renk İsimleri	Renk İsimlerini Okuma
2.Bölüm	2.Kart	Farklı Renkte Basılmış Renk İsimleri	Renk İsimlerini Okuma
3.Bölüm	3.Kart	Renkli Basılmış Daireler	Rengi Söyleme
4.Bölüm	4.Kart	Renkli Basılmış Nötr Kelimeler	Rengi Söyleme
5.Bölüm	2.Kart	Farklı Renkte Basılmış Renk İsimleri	Rengi Söyleme

Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmekte, Stroop bozucu etkisi (interference) ifade edilen bu durum, ketleme yapamamaktan; renk isimlerini (yani kelimeyi değil, kelimenin yazıldığı rengi)

söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (352). Etki, 5.bölümdeki görevde rengi söylemeye odaklanan bireyde, aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin de bulunmasından kaynaklanmaktadır (354).

Ayrıca Stroop görevinde, algı hedefinin veya algısal kurulumun (set) değiştirilmesi de söz konusudur (353). Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu, değişen talepler doğrultusunda ve “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (355). Bu ise esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranış kaydırabilme yeteneği ile ilgilidir, Stroop performansı bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtmaktadır (353). Stroop testinin bilgi işleme hızı, otomatik işleme ve paralel işleme gibi bilişsel süreçleri ölçtüğü kabul edilmekte ve testin yalnızca normal insanların bilişsel süreçlerini değil, pek çok psikiyatrik ve nörolojik bozukluğun değerlendirilmesinde kullanıldığı belirtilmektedir (356,357). Literatürde, Stroop testinin seçici dikkat, okuma ve renk söyleme şeklinde üç temel süreci yansıttığı, Stroop testlerinin odaklanmış dikkat açısından renk söyleme ve okumanın değerlendirildiği, buna ek olarak seçici dikkati de ölçtüğü belirtilmektedir (358). Stroop testlerinin bozucu etki yanında dikkat sürecini de ölçtüğü; Stroop puanlarının dikkat için bir “altın standart” olduğu belirtilmektedir (356). İlişkili olduğu beyin bölgeleri açısından Stroop testi performansının özellikle sol frontal lob ve prefrontal bölgenin orbital kısmıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (352).

Özetle, Stroop testi, bilgi işleme hızı, dikkat ve bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisini ölçmektedir (352). Özellikle 5.bölümünün kompleks dikkat olarak adlandırılan odaklanmış dikkat, seçici dikkat ve ketleyici dikkat üçlüsünü ölçtüğü belirtilmektedir (352).

Stroop testi TBAG Formunun standardizasyon çalışmasında puan hesaplamaları açısından, literatürde kullanılmakta olan bölümleri tamamlama süresi puanlarının yanında fark puanları ve oran puanları hesaplanmış, Stroop görevini içeren testlerdeki kritik 5.bölümün tamamlanma süresi ile bunun diğer bölümlerden farkı ve diğer bölümlere oranı arasında yüksek ve anlamlı korelasyonların bulunduğu belirtilmiştir (353). Bu sonuçların, literatürdeki diğer Stroop formlarıyla uyumlu olarak, Stroop testi TBAG Formunun puanlamasında basitçe her bölümün tamamlanma sürelerinin kullanılabileceğini ortaya koyduğu belirtilmektedir (353).

3.4.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test- WCST)

Wisconsin kart eşleme testi, ilk olarak Berg tarafından 1948’de geliştirilmiş, Heaton tarafından ise 1981’de testin son hali oluşturulmuş, 1993’de geliştirilmiş ve genişletilmiş el kitabı yayınlanmıştır (352,359). Testin Türkiye’de standardizasyon çalışması yapılmıştır (352).

Prefrontal işlevlerin en belirgin testlerinden biri olarak kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi, soyutlamayı ve bilişsel esnekliği değerlendirmekte ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde altın standart olarak temsil edilmektedir (360–362). Bilişsel esneklik, değişen görev ve/veya çevresel taleplere etkili bir şekilde uyum sağlamamızı sağlayan zihinsel yetenek olup, bireyin bilişsel stratejilerini değiştirmesine, bir nesnenin ya da durumun iki veya daha fazla yönünü aynı anda dikkate almasına ve davranış stratejilerini uygun şekilde uyarlamasına olanak sağlayan kritik bir bilişsel işlevdir (360). WCST, planlama, organizasyon, soyutlama, problem çözme, strateji geliştirme, bilişsel esnekliğin bir ifadesi olarak değişen durumlar karşısında kurulumu değiştirme (set shifting), hedefe yönelik davranış ve engellemeyi içeren yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (363–365). Ayrıca dikkat, hafıza ve örtük öğrenme de dahil çoklu yürütücü işlevlerin kullanılmasını gerektiren karmaşık bir görev olarak tanımlanmaktadır (360). WCST performansının daha çok sağ hemisfere lateralize olduğu ve Dorsolateral Prefrontal Korteks faaliyetleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (352).

WCST, bir kart eşleme görevi olarak planlanmıştır, dört anahtar karttan ve renk (kırmızı, mavi, sarı, yeşil), şekil (daire, üçgen, yıldız, artı), miktar (bir, iki, üç, dört) şeklinde üç boyuta göre değişen 128 yanıt kartından oluşur. Görev, her bir deneme için, testi yapan kişi tarafından özel bir talimat verilmeksizin ve neye göre eşleştirme yapılacağı söylenmeksizin, katılımcının yanıt kartlarının her birini sırayla anahtar kartlardan biri ile eşleştirmesinden oluşmaktadır. Her bir eşleştirmeden sonra, testi yapan kişi tarafından katılımcıya doğru sıralama kuralını oluşturabilmesi için o eşleştirmenin doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirim verilir. Sıralama kuralı, kartın doğru şekilde eşleşmesi gereken boyuttur ve katılımcı, sıralama kuralını deneme yanılma yoluyla belirlemektedir. Sıralama kuralı, art arda 10 doğru yanıtta sonra katılımcıya herhangi bir uyarı vermeden değişir, art arda 10 doğru yanıtta bir kategori tamamlanmaktadır ve katılımcının kart eşleştirmelerine devam ederken verilen geri bildirimler aracılığı ile değişen kategori için yeni sıralama kuralını bulması beklenmektedir. Testin standart uygulamasında, sıralama kuralının sırası renk, şekil, miktar şeklindedir. Test

altı kategori tamamlandığında ya da 128 deneme tamamlandığında (tüm yanıt kartları anahtar kartlarla eşleştirildiğinde) sona ermektedir (352).

WCST değerlendirmesinde; toplam cevap sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanı olmak üzere 13 puan hesaplanmaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla kullandığımız Stroop Testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin uygulanabilmesi için katılımcıların normal renkli görüşe sahip olmaları gerekliliği sebebiyle; tüm katılımcılarımıza bilişsel işlev testleri uygulanmadan önce Ishiara renkli görme testi uygulanarak katılımcılarımızın normal renkli görmeye sahip oldukları teyit edilmiştir.

3.5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma kapsamında yapılması planlanan unsurların kısa özetinin bulunduğu, katılımcıların verilerinin kim tarafından ne amaçla kullanılacağı ve çalışma tamamlandıktan sonra verilerin bir daha kullanılmayacağı belirtilen formdur. Çalışmamızda bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, tüm katılımcılar tarafından yazılı olarak doldurulmuştur.

3.6. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analiz

Tüm katılımcılardan klinik değerlendirmenin ardından BPA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:30-09:30 arası, katılımcıların oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra, antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak kan örnekleri alındı.

Alınan kan örnekleri hastanemiz altyapısında kullanılmakta olan BD (Becton Dickinson) Vacutainer serum seperatör tüplere alınıp, kan örnekleri alındıktan sonra hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılıp uygun koşullarda pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra, 3000 rpm'de, 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar cam tüplere aktarılıp alikotlanarak, cam tüpler hava almayacak şekilde parafillenerek, gün ışığı görmeyecek şekilde muhafaza edilip -30 °C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Serum örneklerinin muhafaza

edildiği cam tüpler hastanemiz Tıbbi Biyokimya Laboratuvarının altyapısında bulunan cam tüpler kullanılarak yapıldı. Kan örneklerin alındığı ve santrifüj edildiği malzemenin cam yahut BPA Free tüplerin temini ile ilgili araştırma öncesinde araştırma ekibimiz tarafından santrifüj koşullarına uygun cam tüplerin üretiminin bulunmaması nedeniyle çalışmamız BPA kontaminasyonunun laboratuvar gereçleri ile ilgili olarak en aza indirilmesi açısından alınan kan örneklerinin hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılarak santrifüj edilmesi, santrifüj sonrası elde edilen serum örneklerinin cam tüplerde muhafaza edilmesi şeklinde uygulanmıştır. -30 °C’de serum örneklerinin saklanma süresinin kısa olması (yaklaşık 6 ay kadar muhafaza edilebilmesi) sebebiyle hastaların ve kontrol grubunun serum örnekleri araştırma ekibi tarafından kısa sürede toplanarak araştırma tamamlandı.

Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Analiz günü numuneler uygun koşullarda çözünmeleri sağlandıktan sonra, serum örneklerinde BPA düzeyleri ticari olarak satın alınan BTLAB marka (Bioassay Technology Laboratory, Kat No: E4284Hu, Zhejiang, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,5-200 ng/mL idi. Her numune çift çalışıldı ve ortalaması alındı. Çalışmamızda intra-assay CV <%8 ve inter assay CV <%10 olarak çalışıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi’nden faydalanılmıştır. Bisfenol A düzeyinin etki ettiği faktörler Lineer Regresyon Analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. DEHB'li Hastalar ile Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza DEHB tanısı olan, 22'si kadın, 23'ü erkek olmak üzere 45 erişkin hasta ve hastalar ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi benzer olan 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	23	(51,11)	23	(51,11)	46	(51,11)	1,000
	Kadın	22	(48,89)	22	(48,89)	44	(48,89)	
Medeni hal	Bekar	37	(82,22)	34	(75,56)	71	(78,89)	0,438
	Evli	8	(17,78)	11	(24,44)	19	(21,11)	
Çocuk	Var	4	(8,89)	7	(15,56)	11	(12,22)	0,334
	Yok	41	(91,11)	38	(84,44)	79	(87,78)	
Birlikte yaşadığı kişiler	Ailesiyle	21	(46,67)	28	(62,22)	49	(54,44)	0,155
	Tek başına	8	(17,78)	9	(20,00)	17	(18,89)	
	Arkadaşlarıyla	16	(35,56)	8	(17,78)	24	(26,67)	
Yaşadığı yer	Kent	45	(100,0)	39	(86,67)	84	(93,33)	0,011
	İlçe	0	(,00)	6	(13,33)	6	(6,67)	
Sosyal güvence	Var	44	(97,78)	44	(97,78)	88	(97,78)	1,000
	Yok	1	(2,22)	1	(2,22)	2	(2,22)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	34	(75,56)	23	(51,11)	57	(63,33)	0,016
	Çalışıyor	11	(24,44)	22	(48,89)	33	(36,67)	
Aylık gelir	Düşük - <5500	27	(60,00)	19	(42,22)	46	(51,11)	0,235
	Orta - 5500-8500	7	(15,56)	11	(24,44)	18	(20,00)	
	Yüksek - >8500	11	(24,44)	15	(33,33)	26	(28,89)	
Eğitim durumu	Lise ve altı	5	(11,11)	4	(8,89)	9	(10,00)	0,725
	Üniversite ve üzeri	40	(88,89)	41	(91,11)	81	(90,00)	
Birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	18	(40,00)	5	(11,11)	23	(25,56)	0,002
	Yok	27	(60,00)	40	(88,89)	67	(74,44)	
Birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık	DEHB	8	(44,44)	1	(20,00)	9	(39,13)	0,304
	MDB	4	(22,22)	2	(40,00)	6	(26,09)	
	YAB	2	(11,11)	1	(20,00)	3	(13,04)	
	OKB	2	(11,11)	0	(,00)	2	(8,70)	
	Bipolar Afektif Bozukluk	2	(11,11)	0	(,00)	2	(8,70)	
	Panik bozukluk	0	(,00)	1	(20,00)	1	(4,35)	
Anne baba arasında akrabalık	Var	6	(13,33)	3	(6,67)	9	(10,00)	0,292
	Yok	39	(86,67)	42	(93,33)	81	(90,00)	
Anne ve baba hayatta mı	Her ikisi de hayatta	40	(88,89)	40	(88,89)	80	(88,89)	0,767
	Anne hayatta	4	(8,89)	3	(6,67)	7	(7,78)	
	Baba hayatta	1	(2,22)	1	(2,22)	2	(2,22)	
	Her ikisi de hayatta değil	0	(,00)	1	(2,22)	1	(1,11)	

Annenin eğitim durumu	İlkokul	17	(37,78)	11	(24,44)	28	(31,11)	0,058
	Ortaokul(ilköğretim)	8	(17,78)	3	(6,67)	11	(12,22)	
	Lise	6	(13,33)	19	(42,22)	25	(27,78)	
	Yüksekokul	2	(4,44)	1	(2,22)	3	(3,33)	
	Üniversite	11	(24,44)	10	(22,22)	21	(23,33)	
	Yüksek lisans ve üzeri	1	(2,22)	1	(2,22)	2	(2,22)	
Babanın eğitim durumu	İlkokul	7	(15,56)	4	(8,89)	11	(12,22)	0,452
	Ortaokul(ilköğretim)	5	(11,11)	6	(13,33)	11	(12,22)	
	Lise	9	(20,00)	17	(37,78)	26	(28,89)	
	Yüksekokul	6	(13,33)	3	(6,67)	9	(10,00)	
	Üniversite	15	(33,33)	13	(28,89)	28	(31,11)	
	Yüksek lisans ve üzeri	3	(6,67)	2	(4,44)	5	(5,56)	

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında, cinsiyet, medeni hal, çocuk mevcudiyeti, birlikte yaşadıkları kişiler, sosyal güvence mevcudiyeti, aylık gelir düzeyi ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada; yaşanan yer ($p=0,011$) ve çalışma durumu ($p=0,016$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Hasta grubunda kentte yaşama oranı kontrol grubuna göre daha fazla; çalışanların oranı da kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmayan grubuna herhangi bir işte çalışmayanlar ve öğrenciler dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında, birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmış olup ($p=0,002$), hasta grubunda birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü olanların oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Hasta grubundaki 45 katılımcının 18'inin (%40) birinci derece akrabalarında psikiyatrik tanı bulunduğu, bu 18 DEHB hastasının birinci derece akrabalarının 8'inde DEHB (%44,44), 4'ünde MDB (%22,22), 2'sinde YAB (%11,11), 2'sinde OKB (%11,11), 2'sinde Bipolar Affektif Bozukluk (%11,11) tanıları olduğu saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında; anne ve baba arasında akrabalık durumu, anne ve babanın hayatta olma durumları ve anne-baba eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin Ortalama Değerler Açısından Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort±ss	Medyan(IQR)	Ort±ss	Medyan(IQR)	
Yaş	26±7,27	23 (22-27)	26,07±7,32	24 (22-28)	0,884
Boşanma sayısı	0±,00	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	1,000
Çocuk sayısı	0,13±,46	0 (0-0)	0,22±,56	0 (0-0)	0,345
Eğitim yılı	15,84±1,86	16 (15-17)	15,8±1,94	16 (14-18)	0,931

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boşanma sayısı, çocuk sayısı ve eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Hasta grubunun yaş ortalaması 26 (±7,27 standart sapma; ss), kontrol grubunun yaş ortalaması 26,07 (±7,32 ss) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda boşanmış herhangi bir katılımcı saptanmamıştır. Hasta grubunun eğitim yılı ortalaması 15,84 (±1,86 ss) yıl, kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması 15,8 (±1,94 ss) yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların klinik özelliklerinin karşılaştırması Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Okuma yazmayı öğrenme zamanı	Okul öncesi	6	(13,33)	9	(20,00)	15	(16,67)	0,396
	Okulda	39	(86,67)	36	(80,00)	75	(83,33)	
Sınıfta kalma öyküsü	Var	9	(20,00)	3	(6,67)	12	(13,33)	0,063
	Yok	36	(80,00)	42	(93,33)	78	(86,67)	
Okulda disiplin cezası alma öyküsü	Var	7	(15,56)	1	(2,22)	8	(8,89)	0,026
	Yok	38	(84,44)	44	(97,78)	82	(91,11)	
Adli olay öyküsü	Var	4	(8,89)	0	(,00)	4	(4,44)	0,041
	Yok	41	(91,11)	45	(100,0)	86	(95,56)	
Trafik cezası öyküsü	Var	13	(28,89)	12	(26,67)	25	(27,78)	0,814
	Yok	32	(71,11)	33	(73,33)	65	(72,22)	
Trafik cezası türü	Aşırı hız	8	(61,54)	6	(50,00)	14	(56,00)	0,536
	Kırmızı ışıkta geçme	5	(38,46)	5	(41,67)	10	(40,00)	
	Emniyet kemeri olmadan kullanma	0	(,00)	1	(8,33)	1	(4,00)	
Ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza öyküsü	Var	14	(31,11)	2	(4,44)	16	(17,78)	0,001
	Yok	31	(68,89)	43	(95,56)	74	(82,22)	
Psikiyatrik sebeplerle acil servise başvuru	Var	4	(8,89)	0	(,00)	4	(4,44)	0,041
	Yok	41	(91,11)	45	(100,00)	86	(95,56)	
Psikiyatrik olmayan sebeplerle son 1 yılda acil servise başvuru	Var	29	(64,44)	30	(66,67)	59	(65,56)	0,824
	Yok	16	(35,56)	15	(33,33)	31	(34,44)	
İntihar girişimi	Var	2	(4,44)	0	(,00)	2	(2,22)	0,153
	Yok	43	(95,56)	45	(100,00)	88	(97,78)	
Kendine zarar verici davranış	Var	9	(20,00)	0	(,00)	9	(10,00)	0,002
	Yok	36	(80,00)	45	(100,00)	81	(90,00)	

Kendine zarar verici davranış türü	Vücuduna kesi atma	3	(33,33)	0	(,00)	3	(33,33)	***
	Etrafa vurma	1	(11,11)	0	(,00)	1	(11,11)	
	Deri ve tırnak yolma	5	(55,56)	0	(,00)	5	(55,56)	
İstismar öyküsü	Var	12	(26,67)	6	(13,33)	18	(20,00)	0,114
	Yok	33	(73,33)	39	(86,67)	72	(80,00)	
İstismar türü	Cinsel	3	(25,00)	1	(16,67)	4	(22,22)	0,799
	Fiziksel	3	(25,00)	1	(16,67)	4	(22,22)	
	Duygusal	6	(50,00)	4	(66,67)	10	(55,56)	
Daha önceden DEHB ilaç kullanım öyküsü	Var	26	(57,78)	0	(,00)	26	(57,78)	***
	Yok	19	(42,22)	0	(,00)	19	(42,22)	
Daha önceden kullandığı DEHB ilacı	Metilfenidat	25	(96,15)	0	(,00)	25	(96,15)	***
	Atomoksetin	1	(3,85)	0	(,00)	1	(3,85)	
Daha önceden DEHB dışında psikiyatrik tanı öyküsü	Var	23	(51,11)	2	(4,44)	25	(27,78)	<0,001
	Yok	22	(48,89)	43	(95,56)	65	(72,22)	
Daha önceden DEHB dışında psikiyatrik tanı türü	MDB	10	(41,67)	1	(50,00)	11	(42,31)	0,983
	YAB	10	(41,67)	1	(50,00)	11	(42,31)	
	Sınav kaygısı bozukluğu	1	(4,17)	0	(,00)	1	(3,85)	
	OKB	2	(8,33)	0	(,00)	2	(7,69)	
	Sosyal anksiyete bozukluğu	1	(4,17)	0	(,00)	1	(3,85)	
Tıbbi hastalık mevcudiyeti	Var	11	(24,44)	4	(8,89)	15	(16,67)	0,048
	Yok	34	(75,56)	41	(91,11)	75	(83,33)	
Tıbbi hastalık türü	HT	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	0,256
	DM	0	(,00)	1	(25,00)	1	(6,67)	
	Endometriozis	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	
	Migren	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	
	FMF	2	(18,18)	0	(,00)	2	(13,33)	
	Gastrik ülser	2	(18,18)	0	(,00)	2	(13,33)	
	Vertigo	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	
	PCOS	1	(9,09)	1	(25,00)	2	(13,33)	
	Allerjik rinit	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	
	Demir eksikliği anemisi	1	(9,09)	0	(,00)	1	(6,67)	
	Astım	0	(,00)	2	(50,00)	2	(13,33)	

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

***: kontrol grubu için karşılanan kriter bulunmadığından istatistiksel olarak hesaplanamayan p değerleri için kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında; okuma yazmayı öğrenme zamanı, sınıfta kalma öyküsü, trafik cezası öyküsü, trafik cezası türü, psikiyatrik olmayan sebeplerle son 1 yılda acil servise başvuru öyküsü, intihar girişimi, istismar öyküsü, istismar türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada; hasta grubunda okulda disiplin cezası alma öyküsü (p=0,026), adli olay öyküsü (p=0,041), ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza öyküsü (p=0,001), psikiyatrik sebeplerle acile başvuru öyküsü (p=0,041), kendine zarar verici davranış öyküsü (p=0,002), daha önceden DEHB dışında psikiyatrik tanı

öyküsü ($p<0,001$), ek tıbbi hastalık mevcudiyetinin ($p=0,048$), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Kendine zarar verici davranış öyküsü, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, 3 hastada (%33,33) vücuduna kesi atma, 1 hastada (%11,11) etrafa vurma, 5 hastada (%55,56) ise deri ve tırnak yolma şeklinde saptanmıştır, kontrol grubu katılımcılarının hiçbirinde kendine zarar verici davranış saptanmamıştır.

Daha önceden DEHB dışında psikiyatrik tanı öyküsü hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptanmış olup ($p<0,001$), daha önceden alınan psikiyatrik tanı türü açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamıza dahil edilen 45 hastanın 23'ü (%51,11) daha önceden DEHB dışında psikiyatrik hastalık tanısı almış olup, 10 hastada daha önceden Major Depresif Bozukluk (MDB) (%41,67), 10 hastada Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) (%41,67), 2 hastada Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) (%8,33), 1 hastada Sınav Kaygısı Bozukluğu (%4,17), 1 hastada Sosyal Anksiyete Bozukluğu (%4,17) tanı öyküleri mevcuttur.

Hasta grubundaki 45 hastanın 26'sında (%57,78) daha önceden DEHB için ilaç kullanımı mevcut olup 25 hastada Metilfenidat (%96,15), 1 hastada (%3,85) Atomoksetin kullanımının olduğu saptanmıştır.

Hasta grubunda ek tıbbi hastalık mevcudiyeti kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup ($p=0,048$), ek tıbbi hastalık türü açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda, 2 hastada Ailevi Akdeniz Ateşi (%18,18), 2 hastada gastrik ülser (%18,18), 1 hastada hipertansiyon (%9,09), 1 hastada endometriozis (%9,09), 1 hastada vertigo (%9,09), 1 hastada Polikistik Over Sendromu (%9,09), 1 hastada alerjik rinit (%9,09), 1 hastada demir eksikliği anemisi (%9,09) ek hastalıkları bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Katılımcıların Klinik Özelliklerinin Ortalama Değerler Açısından Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort±ss	Medyan(IQR)	Ort±ss	Medyan(IQR)	
Sınıfta kalma sayısı	0,33±,77	0 (0-0)	0,07±,25	0 (0-0)	0,054
Disiplin cezası sayısı	0,2±,46	0 (0-0)	0,02±,15	0 (0-0)	0,014
Adli olay sayısı	0,09±,29	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,042
Trafik cezası sayısı	1±2,56	0 (0-1)	0,4±,81	0 (0-1)	0,556
Ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza sayısı	0,71±1,42	0 (0-1)	0,07±,33	0 (0-0)	0,001
Psikiyatrik sebeplerle acile başvuru sayısı	0,09±,29	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,042
Psikiyatrik olmayan sebeplerle son 1 yılda acile başvuru sayısı	2,47±2,84	2 (0-4)	2,33±2,33	2 (0-4)	0,882
İntihar girişimi sayısı	0,04±,21	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,155
DEHB tanısının koyulduğu yaş	23,22±8,36	22 (19-25)			***
DEHB tedavisine başlandığı yaş	23,6±8,12	22 (20-25)			***

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

*** : kontrol grubu için karşılanan veri bulunmadığından istatistiksel olarak hesaplanamayan p değerleri için kullanılmıştır.

Hasta grubunda disiplin cezası sayısı (p=0,014), adli olay sayısı (p=0,042), ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza sayısı (p=0,001), psikiyatrik sebeplerle acil servise başvuru sayısı (p=0,042) kontrol grubuna göre daha fazla olarak saptanmıştır. Ancak hasta ve kontrol grupları arasında; sınıfta kalınan yıl sayısı, alınan trafik cezası sayısı, psikiyatrik olmayan sebeplerle son 1 yıl içinde acil servise başvuru sayısı ve intihar girişimi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Hasta grubunda DEHB tanısının koyulduğu yaş ortalaması 23,22 (±8,36 ss), DEHB tedavisine başlandığı yaş ortalaması 23,6 (±8,12 ss) olarak saptanmıştır. Katılımcıların alkol, sigara ve madde kullanımları açısından karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Katılımcıların Alkol, Sigara ve Madde Kullanımları Açısından Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Sigara kullanımı	Var	15	(33,33)	13	(28,89)	28	(31,11)	0,649
	Yok	30	(66,67)	32	(71,11)	62	(68,89)	
Alkol kullanımı	Var	22	(48,89)	16	(35,56)	38	(42,22)	0,200
	Yok	23	(51,11)	29	(64,44)	52	(57,78)	
Alkol kullanım miktarı	Sosyal içici	21	(95,45)	16	(100,00)	37	(97,37)	0,387
	Riskli alkol kullanımı	1	(4,55)	0	(,00)	1	(2,63)	
Uyuşturucu madde kullanım öyküsü	Var	1	(2,22)	0	(,00)	1	(1,11)	0,315
	Yok	44	(97,78)	45	(100,00)	89	(98,89)	
Uyuşturucu madde türü	Esrar	1	(100,00)	0	(,00)	1	(100,00)	***

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

***: kontrol grubu için karşılanan kriter bulunmadığından istatistiksel olarak hesaplanamayan p değerleri için kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında, sigara kullanımı, alkol kullanımı, alkol kullanım miktarı, uyuşturucu madde kullanım öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda sigara kullanım miktarı ortalaması 6,37 ($\pm 5,05$ ss) paket/yıl, kontrol grubunda ise 4,79 ($\pm 4,14$ ss) paket/yıl olarak saptanmış ve sigara kullanım miktarlarında da 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Alkol kullanımı açısından bakıldığında, hasta grubunda 22 (%48,89), kontrol grubunda ise 16 (%35,56) katılımcıda alkol kullanımının mevcut olduğu, miktar açısından bakıldığında hasta grubundaki 1 katılımcıda (%4,55) riskli alkol kullanımının mevcut olduğu, alkol kullandığını belirten diğer katılımcılarda sosyal içicilik düzeyinde alkol kullanımının mevcut olduğu saptanmıştır. Madde kullanım öyküsü açısından bakıldığında; tüm katılımcılar içinde, hasta grubunda 1 katılımcının (%2,22) daha önceden esrar kullanım öyküsünün mevcut olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların Prenatal dönem ve doğum özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların Prenatal Dönem ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Doğumunda komplikasyon öyküsü	Var	9	(20,00)	3	(6,67)	12	(13,33)	0,063
	Yok	36	(80,00)	42	(93,33)	78	(86,67)	
Doğumunda komplikasyon türü	Zor doğum- distosi	3	(33,33)	2	(66,67)	5	(41,67)	0,659
	Asfiksi	3	(33,33)	1	(33,33)	4	(33,33)	
	Mekonyum aspirasyonu	1	(11,11)	0	(,00)	1	(8,33)	
	Kordon dolanması	2	(22,22)	0	(,00)	2	(16,67)	
Doğum zamanı	Preterm	4	(8,89)	1	(2,22)	5	(5,56)	0,211
	Term	38	(84,44)	43	(95,56)	81	(90,00)	
	Postterm	3	(6,67)	1	(2,22)	4	(4,44)	
Annede gestasyonel diyabet öyküsü	Var	1	(2,22)	1	(2,22)	2	(2,22)	1,000
	Yok	44	(97,78)	44	(97,78)	88	(97,78)	
Yardımcı üreme tekniği ile doğmuş olma	Var	1	(2,22)	0	(,00)	1	(1,11)	0,315
	Yok	44	(97,78)	45	(100,0)	89	(98,89)	
Annenin gebelikte sigara kullanımı	Yok	45	(100,0)	45	(100,0)	90	(100,0)	***
Annenin gebelikte alkol kullanımı	Yok	45	(100,0)	45	(100,0)	90	(100,0)	***

$p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

***: istatistiksel olarak hesaplanamayan p değerleri için kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada; doğumda komplikasyon öyküsü, doğumda komplikasyon türü, doğum zamanı, annede gestasyonel diyabet öyküsü ve

yardımcı üreme tekniği sonucu doğmuş olma oranları açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Hasta grubundaki 9 katılımcıda (%20), kontrol grubundaki ise 3 (%6,67) katılımcıda doğumda komplikasyon öyküsü mevcut olup, hasta grubu için bu komplikasyonların; 3 katılımcıda zor doğum-distosi (%33,33), 3 katılımcıda asfiksi (%33,33), 1 katılımcıda mekonyum aspirasyonu (%11,11) şeklinde olduğu; kontrol grubunda ise 2 katılımcıda zor doğum-distosi (%66,67), 1 katılımcıda asfiksi (%33,33) şeklinde olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında doğumda komplikasyon türü açısından istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Doğum zamanları açısından bakıldığında hasta grubundaki 45 katılımcının 4'ünün preterm doğum (%8,89), 38'inin term doğum (%84,4), 3'ünün ise postterm doğum (%6,67) olduğu, kontrol grubundaki 45 katılımcının ise 1'inin preterm doğum (%2,22), 43'ünün term doğum (%95,56), 1'inin ise postterm doğum (%2,22) olduğu saptanmış olup, doğum zamanları açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarında birer katılımcının annesinde gestasyonel diyabet öyküsünün mevcut olduğu, hasta grubundaki bir katılımcının yardımcı üreme tekniği kullanımı sonrası doğmuş olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki hiçbir katılımcının intrauterin döneminde annesinde sigara ve alkol kullanımı saptanmamıştır.

Katılımcıların doğumlarındaki anne ve baba yaşlarının ortalamalar karşılaştırıldığında, DEHB grubunun doğumda anne yaşı ortalamaları 26,42 ($\pm 6,17$ ss), baba yaşı ortalamaları 30,67 ($\pm 5,70$ ss) olarak saptanırken; kontrol grubunun doğumda anne yaşı ortalamaları 25,44 ($\pm 4,50$ ss), baba yaşı ortalamaları ise 28,87 ($\pm 4,59$ ss) olarak saptanmıştır ve iki grup arasında doğumdaki anne yaşı ortalamaları ve doğumdaki baba yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2. Erişkin DEHB Hastalarının Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları

DEHB hasta grubunun Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği alt ölçek puanları ve toplam puanları, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanları Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Erişkin DEHB Hastalarının Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları

		Hasta	
		Ort±ss	Medyan(IQR)
Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği	Toplam	18,29±5,69	19 (15-21)
	İş alanı	6,78±2,04	7 (6-8)
	Sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı	5,76±2,36	6 (5-8)
	Aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı	5,76±2,62	6 (4-8)
Wender Utah derecelendirme Ölçeği toplam		48,47±11,64	46 (41-56)

Erişkin DEHB hastalarında, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanlarının ortalama değeri 6,78 ($\pm 2,04$ ss) puan, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanlarının ortalama değeri 5,76 ($\pm 2,36$ ss) puan, aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanlarının ortalama değeri 5,76 ($\pm 2,62$ ss) puan, ölçeğin toplam puanlarının ortalama değeri ise 18,29 ($\pm 5,69$ ss) puan olarak saptanmıştır. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeğinin, 3 alanda alt ölçek puanlamaları ve toplam puanları mevcuttur, her bölümden 0-10 puan arası puan alınabilmekte, toplam puan ise 0-30 arası değişebilmektedir. Ölçekte alınan puan yükseldikçe yeti yitimi artmaktadır.

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği toplam puanları ise 48,47 ($\pm 11,64$ ss) puan olarak saptanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir ve kesme puanı 36 olarak alındığında duyarlılığın %82,5, özgüllüğün ise %90,8 olarak saptandığı belirtilmiştir.

4.3. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bisfenol A Düzeylerinin ve Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması

Erişkin DEHB hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun Bisfenol A düzeylerinin ve Plastik Maruziyeti Ölçeği puanlarının karşılaştırması Tablo 8’de, hasta ve kontrol gruplarında Bisfenol A düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Bisfenol A Düzeylerinin ve Plastik Maruziyeti Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p	Cohen's
	Ort±ss	Medyan(IQR)	Ort±ss	Medyan(IQR)		
Bisfenol A düzeyi	57,64±36,80	50,58 (30,13-71,79)	28,18±22,49	18,18 (11,87-42,23)	<0,001	0.966
Plastik maruziyeti ölçeği toplam puanı	20,91±7,67	22 (16-27)	22,89±5,61	23 (18-27)	0,245	0.294

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Cohen's d: Etki büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla kullanılmış, 0,2'den küçük olması durumunda etki büyüklüğünün zayıf; 0,5-0,8 arası olması etki büyüklüğünün orta; 0,8'den büyük olması durumunda ise etki büyüklüğünün kuvvetli olduğunu ifade etmektedir.

Erişkin DEHB hastalarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması 57,64 (±36,80 ss) ng/ml olarak; kontrol grubu katılımcılarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması ise 28,18 (±22,49 ss) ng/ml olarak saptanmış olup, hasta ve kontrol grupları arasında serum Bisfenol A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001).

Hasta ve kontrol gruplarının Plastik Maruziyeti Ölçeği puanlarına bakıldığında ise, hasta grubunda ölçeğin ortalama puanları 20,91 (±7,67 ss), kontrol grubunda ise 22,89 (±5,61 ss) olarak saptanmış; hasta ve kontrol grupları arasında plastik maruziyeti ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Erişkin DEHB hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ve tüm katılımcılardan oluşan grubun cinsiyetlere göre Bisfenol A düzeylerinin karşılaştırması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Katılımcıların Bisfenol A Düzeylerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması

		Bisfenol A düzeyi		p
		Ort±ss	Medyan(IQR)	
Hasta	Erkek	59,37±38,11	44,39 (29,58-96,95)	0,946
	Kadın	55,82±36,19	50,69 (30,6-65,77)	
Kontrol	Erkek	25,82±20,08	15,49 (12,68-36,62)	0,650
	Kadın	30,65±25,01	21,77 (11,87-45,37)	
Tüm Grup	Erkek	42,59±34,57	30,21 (15,49-60,32)	0,765
	Kadın	43,23±33,27	36,98 (16,55-53,97)	

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında ayrı olarak ve tüm katılımcı grubunda serum Bisfenol A düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırılmış, hastalarda, kontrollerde ve tüm katılımcı grubunda cinsiyet ile Bisfenol A düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.4. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Bisfenol A Düzeyleri ile Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Erişkin DEHB hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubunda ve tüm katılımcı grubunda serum Bisfenol A düzeyleri ile Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta Grubu, Kontrol Grubu ve Tüm Katılımcılarda Serum Bisfenol A Düzeyleri ile Plastik Maruziyeti Ölçeği Puanı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Bisfenol A düzeyi		
		Hasta	Kontrol	Tüm grup
Plastik maruziyeti ölçeği toplam puanı	r	0,053	0,151	0,003
	p	0,731	0,322	0,981

$p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

$r>0.8$ iyi ilişki, $r<0.5$ zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Serum Bisfenol A düzeyleri ile Plastik Maruziyet Ölçeği Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde; hasta grubunda, kontrol grubunda ve tüm katılımcılardan oluşan grupta, Plastik Maruziyeti Ölçeği puanı ile serum Bisfenol A düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Testlerinin Karşılaştırması

Erişkin DEHB hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun Stroop Testi puanlarının karşılaştırması Tablo 11'de, Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırması ise Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Stroop Testi Puanlarının Karşılaştırması

		Hasta		Kontrol		p	Cohen's
		Ort±ss	Medyan(IQR)	Ort±ss	Medyan(IQR)		
Stroop 1. bölüm	Süre	9,38±2,58	9 (8-10)	8,49±2,04	8 (7-9)	0,058	0.382
	Hata	0,04±,30	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,317	***
	Düzeltilme	0,04±,30	0 (0-0)	0,02±,15	0 (0-0)	0,987	0.084
Stroop 2. bölüm	Süre	10,09±2,98	9 (8-12)	8,69±2,17	8 (7-9)	0,017	0.537
	Hata	0,22±,82	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,022	***
	Düzeltilme	0,2±,79	0 (0-0)	0±,00	0 (0-0)	0,022	***
Stroop 3. bölüm	Süre	12,16±3,76	12 (10-14)	10,53±1,96	10 (10-12)	0,012	0.543
	Hata	0,4±,75	0 (0-1)	0±,00	0 (0-0)	<0,001	***
	Düzeltilme	0,36±,68	0 (0-0)	0,04±,21	0 (0-0)	0,006	0.635
Stroop 4. bölüm	Süre	15,53±4,86	14 (12-17)	12,31±3,09	12 (11-14)	<0,001	0.790
	Hata	0,64±1,17	0 (0-1)	0,02±,15	0 (0-0)	<0,001	0.743
	Düzeltilme	0,71±,99	0 (0-1)	0,18±,39	0 (0-0)	0,005	0.704
Stroop 5. bölüm	Süre	22,49±6,94	20 (17-26)	17,2±4,38	16 (14-20)	<0,001	3.579
	Hata	1,58±1,27	2 (0-2)	0,2±,40	0 (0-0)	<0,001	1.656
	Düzeltilme	1,33±1,26	1 (0-2)	0,31±,51	0 (0-1)	<0,001	1.061

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Cohen's d: Etki büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla kullanılmış, 0,2'den küçük olması durumunda etki büyüklüğünün zayıf; 0,5-0,8 arası olması etki büyüklüğünün orta; 0,8'den büyük olması durumunda ise etki büyüklüğünün kuvvetli olduğunu ifade etmektedir.

***: istatistiksel olarak hesaplanamayan Cohen's değerleri için kullanılmıştır.

Stroop Testi puanları açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında; Stroop 2. bölüm süre (p=0,017), hata (p=0,022), düzeltilme (p=0,022) puanlarının; Stroop 3. bölüm süre (p=0,012), hata (p<0,001), düzeltilme (p=0,006) puanlarının; Stroop 4. bölüm süre (p<0,001), hata (p<0,001), düzeltilme (p=0,005) puanlarının; Stroop 5. bölüm süre (p<0,001), hata (p<0,001), düzeltilme (p<0,001) puanlarının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Stroop testi 2. Bölüm renk isimlerinin basımında farklı renklerin kullanıldığı 2. karttaki kelimelerin söylendiği bölümdür; 3. Bölüm, renkli basılmış şekillerin bulunduğu 3.karttaki şekillerin renklerinin söylendiği bölümdür; 4. Bölüm ise renkli olarak basılmış nötr kelimelerin bulunduğu 4. Karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği bölümdür. 3. Ve 4. bölüm süreleri renk söyleme temel hızını yansıtmaktadır, ayrıca temel bozucu etkinin görüldüğü 5.bölüm dışındaki diğer bölümlerin puanları genel olarak dikkat, psikomotor hız ve bilgi işleme hızını yansıtmaktadır. Stroop testinde temel bozucu etkinin ortaya çıktığı, renk isimlerinin basımında farklı renklerin kullanıldığı 2. Karttaki renklerin söylendiği 5. Bölümdür. 5. Bölüm

puanları bozucu etkiye karşı direncin (enterferans) ve odaklanmış dikkat, seçici dikkat ve ketleyici dikkat üçlüsünü içeren kompleks dikkatin değerlendirilmesinde önemlidir (352).

Hasta ve kontrol gruplarının Stroop Testi puanlarının karşılaştırılmasında; Stroop 1.bölüm süre, hata ve düzeltme puanlarında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Stroop testi 1. Bölüm, yani siyah basılmış renk isimlerinin bulunduğu 1. Kartın okunduğu bölümdür ve okuma hızının temel düzeyini yansıtmaktadır.

Erişkin DEHB hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırması ise Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Erişkin DEHB Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanlarının Karşılaştırması

		Hasta		Kontrol		p	Cohen's
		Ort±ss	Medyan(IQR)	Ort±ss	Medyan(IQR)		
WCST	Toplam cevap sayısı	128±,00	128 (128-128)	128±,00	128 (128-128)	1,000	***
	Toplam yanlış sayısı	30,53±16,59	22 (18-46)	20,44±7,31	18 (15-24)	0,004	0.787
	Toplam doğru sayısı	97,47±16,59	106 (82-110)	107,51±7,33	110 (104-113)	0,004	0.782
	Tamamlanan kategori sayısı	7,36±2,99	9 (5-10)	8,8±1,32	9 (9-10)	0,057	2.803
	Perseveratif tepki sayısı	18,42±11,07	13 (11-24)	11,36±4,16	11 (9-13)	<0,001	0.844
	Perseveratif hata sayısı	16,89±9,53	13 (10-22)	10,98±3,60	10 (9-12)	<0,001	0.820
	Perseveratif olmayan hata sayısı	13,64±8,42	10 (8-19)	9,51±4,84	8 (6-13)	0,012	0.601
	İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	16,64±18,18	11 (11-12)	11,69±2,63	11 (11-11)	0,128	0.381
	Kavramsal düzey tepki sayısı	87,33±24,16	99 (71-104)	101,67±8,97	103 (99-108)	0,009	0.786
	Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0,91±1,41	0 (0-1)	1,04±1,62	0 (0-2)	0,883	0.085
	Öğrenmeyi öğrenme	-0,65±4,03	0 (-0,87-0,89)	-0,16±1,82	0 (-0,47-0,1)	0,731	0.156

$p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

Cohen’s d: Etki büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla kullanılmış, 0,2’den küçük olması durumunda etki büyüklüğünün zayıf; 0,5-0,8 arası olması etki büyüklüğünün orta; 0,8’den büyük olması durumunda ise etki büyüklüğünün kuvvetli olduğunu ifade etmektedir.

***: istatistiksel olarak hesaplanamayan Cohen’s değerleri için kullanılmıştır

Hasta ve kontrol grupları arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırılmasında; tamamlanan kategori sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanında, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, perseverasyon, özellik belirleme, kavramsal irdeleme ile; kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, kavramsallaştırma/irdeleme, kural öğrenme, sürdürülemeyen eşleşme, dikkat/konsantrasyon ve çalışma belleği ile; öğrenmeyi öğrenme puanı ise özellik belirleme ile ilişkili puanlardır.

Hasta ve kontrol grupları arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırılmasında; toplam yanlış sayısı ($p=0,004$), perseveratif tepki sayısı ($p<0,001$), perseveratif hata sayısı ($p<0,001$), perseveratif olmayan hata sayısı ($p=0,012$), hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, perseverasyon ve özellik belirleme ile; perseveratif tepki sayısı, perseverasyon, özellik belirleme ve kavramsal irdeleme ile; perseveratif hata sayısı, perseverasyon ve özellik belirleme ile; perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif olmayan hata ve çalışma belleği ile ilişkili puanlardır.

Hasta ve kontrol grupları arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırılmasında; WCST toplam doğru sayısı ($p=0,004$), WCST kavramsal düzey tepki sayısı puanları ($p=0,009$) ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı, kavramsallaştırma/irdeleme ve perseverasyon ile; kavramsal düzey tepki sayısı ise kavramsallaştırma/irdeleme, kural öğrenme, sürdürülemeyen eşleşme ve çalışma belleği ile ilişkili puanlardır.

4.6. Erişkin DEHB Hastalarında Bilişsel İşlev Test Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Erişkin DEHB hastalarında Stroop Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 13’de, erişkin DEHB hastalarında Wisconsin Kart

Eşleme Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ise Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Erişkin DEHB Hastalarında Stroop Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta		Sheehan Yeti Yitimi ölçeği toplam	Sheehan Yeti Yitimi ölçeği iş alanı	Sheehan Yeti Yitimi ölçeği sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı	Sheehan Yeti Yitimi ölçeği aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı
Stroop 1. bölüm süre	r	-0,069	-0,012	-0,175	0,044
	p	0,651	0,940	0,251	0,774
Stroop 1. bölüm hata	r	0,041	-0,012	-0,153	0,187
	p	0,790	0,939	0,317	0,219
Stroop 1. bölüm düzeltme	r	0,041	-0,012	-0,153	0,187
	p	0,790	0,939	0,317	0,219
Stroop 2. bölüm süre	r	-0,014	0,093	-0,058	-0,028
	p	0,927	0,545	0,705	0,855
Stroop 2. bölüm hata	r	0,213	0,229	0,118	0,175
	p	0,161	0,130	0,441	0,251
Stroop 2. bölüm düzeltme	r	0,218	0,240	0,121	0,176
	p	0,150	0,113	0,428	0,248
Stroop 3. bölüm süre	r	0,043	0,093	0,043	0,022
	p	0,778	0,543	0,780	0,886
Stroop 3. bölüm hata	r	0,299	0,263	0,174	0,331
	p	0,046	0,081	0,254	0,026
Stroop 3. bölüm düzeltme	r	0,297	0,111	0,319	0,337
	p	0,047	0,469	0,033	0,024
Stroop 4. bölüm süre	r	0,145	0,224	-0,019	0,123
	p	0,341	0,139	0,900	0,419
Stroop 4. bölüm hata	r	0,072	0,079	-0,016	0,089
	p	0,638	0,606	0,917	0,563
Stroop 4. bölüm düzeltme	r	0,091	0,000	0,124	0,089
	p	0,554	0,998	0,418	0,560
Stroop 5. bölüm süre	r	0,386	0,304	0,277	0,302
	p	0,009	0,042	0,066	0,044
Stroop 5. bölüm hata	r	0,154	-0,144	0,301	0,149
	p	0,311	0,346	0,045	0,329
Stroop 5. bölüm düzeltme	r	-0,100	-0,311	0,084	-0,054
	p	0,515	0,038	0,583	0,725

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB Hastalarında Stroop Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde; Stroop 1. Bölüm süre, hata, düzeltme puanları; Stroop 2. Bölüm süre, hata, düzeltme puanları ve Stroop 3. Bölüm süre, Stroop 4.bölüm süre,

hata ve düzeltme puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Stroop 3. Bölüm hata puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ($p=0,046$; $r=0,299$) ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları ($p=0,026$; $r=0,331$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop testi 3. Bölüm hata puanı arttıkça; Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanı da korele olarak artmaktadır.

Stroop 3. Bölüm düzeltme puanı ile, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ($p=0,047$; $r=0,297$), sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı ($p=0,033$; $r=0,319$) ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği ($p=0,024$; $r=0,337$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 3. Bölüm düzeltme puanı arttıkça; Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları artmaktadır.

Stroop 5. Bölüm süre puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ($p=0,009$; $r=0,386$), iş alanı alt ölçeği puanı ($p=0,042$; $r=0,304$) ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği ($p=0,044$; $r=0,302$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 5. Bölüm süre puanı arttıkça; Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, iş alanı alt ölçeği puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları artmaktadır.

Stroop 5. Bölüm hata puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı ($p=0,045$; $r=0,301$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop 5. Bölüm hata puanı arttıkça Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı artmaktadır.

Stroop 5. Bölüm düzeltme puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı ($p=0,038$; $r=-0,311$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Stroop 5. Bölüm düzeltme puanı arttıkça, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı azalmaktadır.

Erişkin DEHB hastalarında Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ise Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Erişkin DEHB Hastalarında Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta		Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam	Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı	Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı	Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı
WCST toplam yanlış sayısı	r	0,165	0,044	0,127	0,102
	p	0,279	0,776	0,405	0,506
WCST toplam doğru sayısı	r	-0,165	-0,044	-0,127	-0,102
	p	0,279	0,776	0,405	0,506
WCST tamamlanan kategori sayısı	r	-0,230	-0,154	-0,194	-0,130
	p	0,129	0,312	0,203	0,394
WCST perseveratif tepki sayısı	r	0,126	0,010	0,078	0,081
	p	0,408	0,950	0,611	0,597
WCST perseveratif hata sayısı	r	0,141	0,009	0,108	0,088
	p	0,355	0,953	0,481	0,565
WCST perseveratif olmayan hata sayısı	r	0,179	0,114	0,119	0,095
	P	0,240	0,455	0,437	0,533
WCST ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	r	-0,121	-0,080	0,046	-0,156
	p	0,429	0,601	0,763	0,306
WCST kavramsal düzey tepki sayısı	r	-0,148	-0,090	-0,138	-0,038
	p	0,333	0,555	0,366	0,804
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	r	0,132	0,188	0,065	0,110
	p	0,388	0,217	0,673	0,472
WCST öğrenmeyi öğrenme puanı	r	-0,006	0,093	0,226	-0,146
	p	0,971	0,569	0,161	0,369

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB hasta grubumuzda, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları ile Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

4.7. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanları ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Erişkin DEHB hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Stroop Testi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 15’de, Wender Utah Derecelendirme

Ölçeği Puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ise Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta		Wender Utah Derecelendirme Ölçeği toplam
Stroop 1. bölüm süre	r	0,018
	p	0,908
Stroop 1. bölüm hata	r	0,232
	p	0,124
Stroop 1. bölüm düzeltme	r	0,232
	p	0,124
Stroop 2. bölüm süre	r	0,140
	p	0,361
Stroop 2. bölüm hata	r	0,167
	p	0,274
Stroop 2. bölüm düzeltme	r	0,172
	p	0,259
Stroop 3. bölüm süre	r	0,127
	p	0,406
Stroop 3. bölüm hata	r	0,146
	p	0,340
Stroop 3. bölüm düzeltme	r	0,148
	p	0,333
Stroop 4. bölüm süre	r	0,157
	p	0,303
Stroop 4. bölüm hata	r	0,051
	p	0,741
Stroop 4. bölüm düzeltme	r	-0,008
	p	0,960
Stroop 5. bölüm süre	r	0,198
	p	0,191
Stroop 5. bölüm hata	r	-0,084
	p	0,583
Stroop 5. bölüm düzeltme	r	-0,145
	p	0,343
	p	0,831

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB hasta grubumuzda, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile Stroop Testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Erişkin DEHB hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ise Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Erişkin DEHB Hastalarında Wender Utah Derecelendirme Ölçeği Puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta		Wender Utah Derecelendirme Ölçeği toplam
WCST toplam yanlış sayısı	r	0,038
	p	0,806
WCST toplam doğru sayısı	r	-0,038
	p	0,806
WCST tamamlanan kategori sayısı	r	-0,224
	p	0,140
WCST perseveratif tepki sayısı	r	-0,026
	p	0,863
WCST perseveratif hata sayısı	r	0,016
	p	0,919
WCST perseveratif olmayan hata sayısı	r	0,115
	p	0,452
WCST ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	r	-0,049
	p	0,749
WCST kavramsal düzey tepki sayısı	r	-0,033
	p	0,831
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	r	0,344
	p	0,021
WCST öğrenmeyi öğrenme puanı	r	0,045
	p	0,784

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB hasta grubumuzda, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlananan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Erişkin DEHB hasta grubumuzda, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,021; r=0,344). Wender Utah Derecelendirme Ölçeği toplam puanı artışı ile korele olarak WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı artmaktadır.

4.8. Erişkin DEHB Hastalarında Bisfenol A düzeyi ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hasta grubunda Serum Bisfenol A düzeyi ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta		Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam	Sheehan Yeti Yitimi ölçeği iş alanı	Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı	Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı	Wender Utah Derecelendirme Ölçeği toplam
Bisfenol A düzeyi	r	0,267	0,385	0,102	0,268	0,152
	p	0,076	0,009	0,506	0,075	0,318

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB hasta grubunda, serum Bisfenol A düzeyi ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı, aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanı ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (P>0,05).

Hasta grubumuzda, serum Bisfenol A düzeyi ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,009; r=0,267). Bisfenol A düzeyi artışı ile korele olarak Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı artmaktadır. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeğinde alt ölçek puanlarında ve toplam puanda alınan puan yükseldikçe yeti yitimi artmaktadır. Anlamlı çıkan bu ilişkinin lineer regresyon aracılığıyla değerlendirilmesi yapılmış; Erişkin DEHB hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyinin Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Erişkin DEHB hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyinin Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği İş Alanı Alt Ölçeği Puanı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta								
Independ Variable	Dependent Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
Bisfenol A düzeyi	Sheehan Yeti Yitimi ölçeği iş alanı puan	0,018	0,008	0,331	2,303	0,026	0,002	0,035

Bisfenol A düzeyinin Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı üzerine etkisini belirlemek için yapılan Lineer Regresyon analizi sonucunda, hasta grubunda Bisfenol A düzeyindeki bir birimlik artışın Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı puanını 0,018 birim arttırdığı saptanmıştır. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeğinde alınan puan arttıkça yeti yitimi artmaktadır.

4.9. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyi ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Erişkin DEHB hasta grubumuzda serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop Testi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Erişkin DEHB Hastalarında Bisfenol A Düzeyi ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta	Bisfenol A düzeyi	
	r	p
Stroop 1. bölüm süre	0,241	0,110
Stroop 1. bölüm hata	0,128	0,403
Stroop 1. bölüm düzeltme	0,128	0,403
Stroop 2. bölüm süre	0,105	0,495
Stroop 2. bölüm hata	0,105	0,492
Stroop 2. bölüm düzeltme	0,108	0,481
Stroop 3. bölüm süre	-0,002	0,989
Stroop 3. bölüm hata	-0,060	0,693
Stroop 3. bölüm düzeltme	-0,057	0,708
Stroop 4. bölüm süre	0,037	0,811
Stroop 4. bölüm hata	0,358	0,016
Stroop 4. bölüm düzeltme	0,178	0,243
Stroop 5. bölüm süre	-0,139	0,362
Stroop 5. bölüm hata	-0,033	0,832
Stroop 5. bölüm düzeltme	-0,109	0,476

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Erişkin DEHB hasta grubunda, serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop Testi 1.bölüm süre, hata, düzeltme puanları; Stroop Testi 2.bölüm süre, hata, düzeltme puanları; Stroop Testi 3.bölüm süre, hata, düzeltme puanları; Stroop Testi 4. bölüm süre, düzeltme puanları; Stroop Testi 5.bölüm süre, hata, düzeltme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Erişkin DEHB hasta grubunda, serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop Testi 4. Bölüm hata puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,016$; $r=0,358$). Hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyinin artışı ile korele olarak Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısı artmaktadır. Anlamlı çıkan bu ilişkinin lineer regresyon aracılığıyla analizi yapılmış; hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyinin Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısına etkisinin değerlendirilmesi Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Erişkin DEHB Hastalarında Serum Bisfenol A Düzeyinin Stroop Testi 4. Bölüm Hata Sayısına Etkisinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta								
Independent Variable	Dependent Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
Bisfenol A düzeyi	Stroop 4. bölüm hata	0,008	0,005	0,251	1,704	0,096	-0,001	0,017

Hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile korele olarak Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısının arttığı korelasyon analizi ile saptandıktan sonra yapılan lineer regresyon analizi sonucunda, Bisfenol A düzeyindeki artışın Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısı üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Erişkin DEHB hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Erişkin DEHB Hasta Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Hasta	Bisfenol A düzeyi	
	r	p
WCST toplam yanlış sayısı	-0,192	0,208
WCST toplam doğru sayısı	0,192	0,208
WCST tamamlanan kategori sayısı	0,137	0,371
WCST perseveratif tepki sayısı	-0,165	0,280
WCST perseveratif hata sayısı	-0,141	0,355
WCST perseveratif olmayan hata sayısı	-0,169	0,267
WCST ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	-0,039	0,801
WCST kavramsal düzey tepki sayısı	0,168	0,269
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	0,172	0,257
WCST öğrenmeyi öğrenme puanı	0,144	0,375

p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

r>0.8 iyi ilişki, r<0.5 zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

4.10. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Bilişsel İşlev Test Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop Testi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Stroop Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup=Kontrol	Bisfenol A düzeyi	
	r	p
Stroop 1. bölüm süre	0,311	0,038
Stroop 1. bölüm hata		
Stroop 1. bölüm düzeltme	0,197	0,194
Stroop 2. bölüm süre	0,285	0,058
Stroop 2. bölüm hata		
Stroop 2. bölüm düzeltme		
Stroop 3. bölüm süre	0,201	0,186
Stroop 3. bölüm hata		
Stroop 3. bölüm düzeltme	0,008	0,957
Stroop 4. bölüm süre	0,041	0,787

Stroop 4. bölüm hata	0,058	0,705
Stroop 4. bölüm düzeltme	0,011	0,942
Stroop 5. bölüm süre	0,249	0,100
Stroop 5. bölüm hata	-0,043	0,780
Stroop 5. bölüm düzeltme	0,107	0,486

$p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

$r > 0.8$ iyi ilişki, $r < 0.5$ zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop 1. Bölüm süre puanları arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p = 0,038$; $r = 0,311$). Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyleri artışı ile korele olarak Stroop Testi 1. Bölüm süreleri de artmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile; Stroop 1. Bölüm düzeltme, Stroop 2. bölüm süre, Stroop 3. Bölüm süre ve düzeltme, Stroop 4. Bölüm süre, hata, düzeltme, Stroop 5. Bölüm süre, hata ve düzeltme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirmesi Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi

Grup=Kontrol	Bisfenol A düzeyi	
	r	p
WCST toplam yanlış sayısı	-0,371	0,012
WCST toplam doğru sayısı	0,362	0,015
WCST tamamlanan kategori sayısı	0,195	0,200
WCST perseveratif tepki sayısı	-0,163	0,285
WCST perseveratif hata sayısı	-0,206	0,175
WCST perseveratif olmayan hata sayısı	-0,295	0,049
WCST ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı	-0,138	0,366
WCST kavramsal düzey tepki sayısı	0,209	0,169
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	-0,173	0,257
WCST öğrenmeyi öğrenme puanı	-0,159	0,302

$p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve kalın olarak belirtilmiştir.

$r > 0.8$ iyi ilişki, $r < 0.5$ zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,015$; $r=0,362$). Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi artışı ile korele olarak Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı artmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı ($p=0,012$; $r=-0,371$) ve perseveratif olmayan hata sayısı ($p=0,049$; $r=-0,295$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi artışı ile korele olarak Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı azalmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubunda, Bisfenol A düzeyi ile aralarında korelasyon saptanan Stroop 1. Bölüm süre, Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı puanlarında Bisfenol A düzeyinin etkisinin değerlendirilmesi için Lineer Regresyon analizi yapılmıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyinin; Stroop 1. Bölüm süre, Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı puanlarına etkisinin değerlendirilmesi Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24. Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Düzeyinin Stroop 1. Bölüm Süre, Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Yanlış Sayısı, Toplam Doğru Sayısı ve Perseveratif Olmayan Hata Sayısı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Grup = Kontrol								
Independent Variable	Dependent Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
Bisfenol A düzeyi	Stroop 1. bölüm süre	0,021	0,013	0,232	1,566	0,125	-0,006	0,048
	WCST toplam yanlış sayısı	-0,065	0,049	-0,201	-1,344	0,186	-0,163	0,033
	WCST toplam doğru sayısı	0,066	0,049	0,202	1,350	0,184	-0,032	0,164
	WCST perseveratif olmayan hata sayısı	-0,044	0,032	-0,204	-1,367	0,179	-0,109	0,021

Yapılan regresyon analizi sonucunda, sağlıklı kontrol grubunda Bisfenol A düzeyinin; Stroop 1. bölüm süre, WCST toplam yanlış sayısı, WCST toplam doğru sayısı, WCST perseveratif olmayan hata sayısı üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

4.11. Serum Bisfenol A Düzeyinin Erişkin DEHB'yi Predikte Edici Etkisinin Değerlendirilmesi

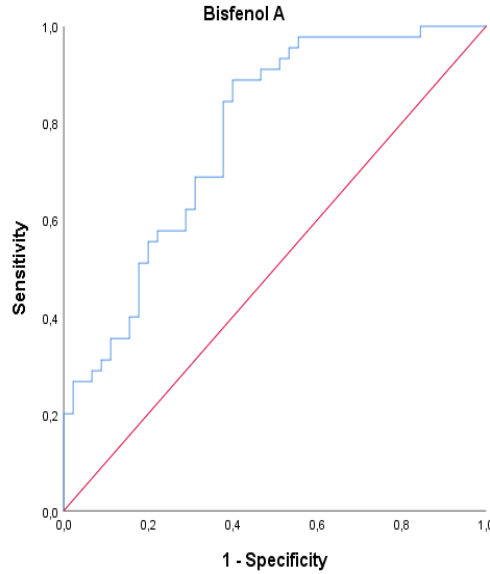
Serum Bisfenol A düzeyinin erişkin DEHB'yi predikte edici etkisinin değerlendirilmesi için yapılan ROC Analizi sonuçları Tablo 25'de, sensitivite ve spesivite özellikleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 25. Serum Bisfenol A Düzeyinin Erişkin DEHB'yi Predikte Edici Etkisinin Değerlendirilmesi

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesivite	PPD	NPD
				Alt sınır	Üst sınır				
Bisfenol A düzeyi >25,52	0,775	0,049	<0,001	0,679	0,870	%84,44	%69,09	%62,22	%80,00

PPD: pozitif prediktif değer; NPD: negatif prediktif değer

Hastaları predikte edebilecek serum Bisfenol A düzeyi için anlamlı cut-off değeri incelenmiş ve cut-off >25,52 alındığında %84,44 Sensitivite, %69,09 Spesivite, %62,22 pozitif prediktif değer, %80,00 negatif prediktif değer elde edilmiştir.



Şekil 1

5. TARTIŞMA

DEHB etiyolojisinde altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, etiyolojide genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir (6). DEHB ile ilişkili varyansın %10 ila %40'ının çevresel faktörlerden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (10). DEHB etiyolojisindeki çevresel faktörler açısından araştırmaların devam ettiği bir alan da Endokrin Bozucu Kimyasal (EDC) maruziyetidir. Günlük yaşamda en sık maruz kalınan Endokrin Bozucu Kimyasallardan biri olan Bisfenol A'ya maruz kalma ile DEHB ve diğer nörogelişimsel bozukluklar arasındaki olası ilişki ve BPA'nın bilişsel işlevlere olan etkileri ile ilgili araştırmalar artmaktadır.

Çalışmamızda, erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu hastalarında Bisfenol A maruziyeti, serum Bisfenol A düzeyleri ölçülerek; Bisfenol A maruziyetinin erişkin DEHB hastalarında bilişsel işlevlere ve işlevselliğe etkisi değerlendirildi ve elde edilen veriler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Mevcut literatür verileri, BPA gibi endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin DEHB etyopatogenezinde rol oynayan çevresel faktörlerden olabileceğini, aynı zamanda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu semptomlarını ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Literatüre göre; şimdiye kadar erişkin DEHB hastalarında BPA seviyelerinin bilişsel işlevler ve işlevsellik ile ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Araştırmamızı 45 Erişkin DEHB hastası ve hastalara yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından benzer 45 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdik.

Çalışmamıza katılan hastalar sosyodemografik açıdan incelendiğinde, DEHB hasta grubunda, erkek/kadın oranının 1,04 olduğu saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk çağı DEHB olguları için erkek/kadın cinsiyet oranı yaklaşık olarak 3-4/1 olarak bildirilmektedir, ancak DEHB'li çocuk popülasyonlarının aksine, yetişkinlerde cinsiyet oranı dengelenme eğilimindedir (75). Erişkin DEHB çalışmaları incelendiğinde, yetişkinler için erkek/kadın oranlarının 1,6/1'e yakın olduğu, çalışmalarda genel olarak 1/1 ile 2/1 arasında değiştiği bildirilmektedir (76,366). Erişkin DEHB'de cinsiyet oranları açısından bakıldığında çalışmamızda saptanan 1,04 olan erkek/kadın oranları literatür ile uyumludur.

Erişkin DEHB tanılı bireylerde sık iş değiştirme, işsizlik, düşük mesleki performans, düşük gelir düzeyi gibi mesleki ve sosyoekonomik sorunlar; sosyal uyumsuzluk, boşanma,

ilişki/evlilik sorunları gibi kişilerarası sorunlar normal popülasyondan daha sık görülmektedir (33,34,38,75,367,368). Literatür verileri ile uyumlu bir şekilde, erişkin DEHB hasta grubumuzda çalışmayanların oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak, gelir düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak, erişkin DEHB tanılı 500 hastanın sağlıklı kontrollerle istihdam ve hane geliri açısından kıyaslandığı bir çalışmada, hasta ve kontrol grupları yaş aralıklarına göre bölündüğünde 18-24 yaş arası DEHB hastaları ve kontrollerin gelir düzeylerinde anlamlı derecede farklılık saptanmadığı, diğer yaş grupları için DEHB hasta grubunun gelir düzeylerinin kontrollerden daha düşük saptandığı belirtilmiştir (369). Katılımcılarımızın genç yaş grubundan oluşması ve hasta grubumuzun yaş ortalamasının 26 ($\pm 7,27$ ss) ve median 23 (IQR 22-27) yıl, kontrol grubumuzun yaş ortalamasının 26,07 ($\pm 7,32$ ss) ve median 24 (IQR 22-28) olduğu düşünüldüğünde, çalışmamız literatürdeki bu çalışma ile uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda boşanmış herhangi bir katılımcı saptanmadığından, evlilik sorunları/boşanma açısından erişkin DEHB ve kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda, erişkin DEHB hasta grubunda birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü olanların oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 90 katılımcının 23'ünde birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttur ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan katılımcıların %78'i DEHB hastalarından oluşmaktadır. DEHB grubu katılımcılarımızın %40'ının birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmaktadır.

Literatürde, DEHB hastalarının akrabalarında, normal kontrollerin akrabalarına kıyasla DEHB, majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, bipolar affektif bozukluk, madde kullanım bozuklukları, OKB, antisosyal kişilik bozukluğu gibi bozukluklar için daha yüksek risk olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (7,84,370–373). DEHB'li bireylerin ebeveynlerinde DEHB riskinin iki ile sekiz kat fazla olduğu, benzer şekilde yine DEHB tanılı hastaların kardeşlerinde de DEHB riskinin fazla olduğu belirtilmektedir (7). 2 veya daha fazla çocuğu DEHB tanılı olan 230 ailenin değerlendirildiği bir çalışmada, çocuğu DEHB olan ebeveynlerin %47'sinde bir ebeveynde DEHB, %10'unda iki ebeveynde DEHB saptandığı şeklinde yüksek oranlar da bildirilmiştir (374). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu sonuçlar göstermiştir.

Literatürde DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrollere göre hasta grubu ebeveynlerinin düşük eğitim düzeyine sahip olduğu ve düşük sosyoekonomik koşullara

sahip olduğu belirtilmiştir (375,376). Çalışmamızda Erişkin DEHB hasta grubu ve kontrol grubu arasında anne-baba eğitim durumları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, katılımcılarımızın literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek eğitimi olmaları ve genç yaş grubundan oluşmasından kaynaklı olabilir.

DEHB tanılı bireylerde; akran sorunları, okula devam sorunları, okulda disiplin sorunları, okuldan atılma, akademik başarısızlıklar, sınıfta kalma, düşük eğitim düzeyi, sosyal yaşam ve kurallara uyum zorlukları ve adli sorunlar, riskli davranışlar, kazalar ve yaralanmalar normal popölasyondan daha sık görölmemektedir (33,34,38,75,367,368). Literatür verileri ile uyumlu olarak, erişkin DEHB hasta grubumuzda okulda disiplin cezası alma öyküsü, alınan disiplin cezası sayısı, adli olay öyküsü, adli olay sayısı, ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza öyküsü, ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, literatür verilerinden farklı olarak, okuma yazmayı öğrenme zamanı, sınıfta kalma öyküsü ve sınıfta kalınan yıl sayısı, trafik cezası öyküsü ve alınan trafik cezası sayısı açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Erişkin DEHB’liler ve sağlıklı kontrol grubunda trafik kazaları, trafik ihlalleri ve sürüş özelliklerinin değerlendirildiği çalışmaların metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada, metaanalize dahil edilen tüm çalışmalarda DEHB’li sürücülerin alkollü araç kullanımı açısından kontrollerle farklılık göstermediği; metaanalize dahil edilen çalışmalardan beş tanesinin DEHB’lilerde hız ihlallerinin daha fazla olduğunu bildirirken üç çalışmada ise hız ihlalleri arasında DEHB’li erişkinler ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmadığı; trafik ihlallerinin bazı çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermediği belirtilmiştir (377). Bu bulgularla birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmayan trafik cezası öyküsü ve sayısı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Aynı zamanda trafik cezası ve sınıfta kalma açısından hasta ve kontrol gruplarında fark saptanmadığı sonuçlarımızın, eğitim yılı ortalaması 15,84 ($\pm 1,86$ ss) yıl olan hasta grubumuzun, popölasyon verilerine dayalı epidemiyolojik çalışmalara kıyasla çoğunlukla yüksek eğitimi kişilerden oluşması kaynaklı olduğu düşünölabilir.

Literatürdeki pek çok çalışmada erişkin DEHB’li bireylerde kontrollere göre tamamlanmış intihar, intihar girişimi ve intihar düşüncesi riskinin arttığı belirtilmiş, çalışmalarda çoğunlukla bu risk eşlik eden komorbid psikiyatrik hastalıkların varlığına atfedilmiş, bazı çalışmalarda aynı zamanda dürtüselliliğin de etkili olabileceği belirtilmiştir (378–380). Ayrıca Tayvan’da ölke çapında yapılmış boylamsal bir kohort çalışmasında,

adolesanlarda ve genç erişkinlerde DEHB'nin, komorbiditelerden bağımsız olarak intihar girişimi için risk faktörü ve tekrarlanan intihar girişimlerinin güçlü bir yordayıcısı olduğunun saptandığı belirtilmiştir (381). Literatür verilerinden farklı olarak çalışmamızda, hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında intihar girişim öyküsü ve intihar girişim sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, DEHB'de intihar riski artışının literatürdeki birçok çalışmada eşlik eden psikiyatrik komorbiditelere atfedilmesi düşünüldüğünde, çalışmamızın hasta popülasyonunun psikiyatrik komorbiditesi olmayan erişkin DEHB hastalarından oluşması ile açıklanabilir.

Literatürde, hem DEHB tanılı adölesanlarda hem de erişkinlerde kendine zarar verici davranışların artmış olduğunu belirten pek çok çalışma mevcuttur, bazı çalışmalarda özellikle kadın cinsiyette bu artış saptandığı belirtilirken, bazı çalışmalarda cinsiyet farkı olmaksızın DEHB ile kendine zarar verici davranış ilişkisinin saptandığı belirtilmiştir (382–388). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak, kendine zarar verici davranış öyküsü, erişkin DEHB hasta grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Kendine zarar verici davranış öyküsü olan DEHB hastalarının %55,56'sında deri ve tırnak yolma, %33,33'ünde vücuduna kesi atma, %11,11'inde kendine ve etrafa vurma şeklinde kendine zarar verici davranışların görüldüğü saptanmıştır.

Erişkin DEHB olgularının yaklaşık %65-89'unda eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu ve erişkin DEHB'de en sık görülen komorbid bozuklukların duygu durum bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, dürtü denetim bozuklukları ve yeme bozuklukları olduğu belirtilmektedir (84,85). Aynı zamanda, psikiyatrik bozukluğu bulunan kişilerin önemli bölümünde tanı almamış komorbid DEHB olduğu düşünülmektedir (5,86). DEHB dışındaki psikiyatrik bozukluklar sebebiyle tedavi edilen tanı almamış DEHB olgularında tedavi yetersiz kalmaktadır, erişkin DEHB'nin yeterince tedavi edilmemesinin nedenlerinde, hastaların geleneksel olarak DEHB ile ilişkilendirilen semptomlara uymayan semptomlara sahip olabilmesi; DEHB semptomlarının teşhis edilmiş başka bir psikiyatrik bozukluğun yönleri olarak görülebilmesi; semptomların diğer psikiyatrik bozukluklardaki semptomlar ile karıştırılabilmesi; hastaların DEHB semptomları açısından yetersiz içgörüyü sahip olabilmesi, semptomlarının karakter özelliği olduğunu varsayması gibi sebepler olabileceği belirtilmektedir (86). Çalışmamızda, erişkin DEHB hasta grubunda daha önceden DEHB dışında psikiyatrik hastalık öyküsü, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Literatür verileri ışığında bu durum, erişkin DEHB'ye yaşam

boyunca çeşitli komorbid psikiyatrik hastalıkların sık olarak eşlik edebilmesi ve psikiyatrik bozukluğu bulunan kişilerin önemli bir kısmında tanı almamış komorbid DEHB bulunması ile açıklanabileceği gibi, DEHB tanısı almadan önceki DEHB semptomlarının bir kısmının başka psikiyatrik bozukluklar ile açıklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, çalışmamızda hasta grubumuzda DEHB tanısının koyulduğu yaş ortalaması 23,22 ($\pm 8,36$ ss), DEHB tedavisine başlanan yaş ortalaması 23,6 ($\pm 8,12$ ss) olarak saptanmıştır. Ayrıca hasta grubumuzdaki katılımcıların % 57,78'inin çalışmaya dahil edilmeden önce DEHB tedavisi için ilaç kullanım öyküsü bulunmaktadır.

Literatürde, erişkin DEHB hastalarında ek tıbbi hastalık mevcudiyetinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu, DEHB'li erişkinlerin migren, astım, mesane sorunları/idrar kaçırma, kemik/sırt/eklem veya kas sorunları, bağırsak sorunları, çölyak, bronşit/amfizem, epilepsi/nöbetler, bulaşıcı hastalık, karaciğer sorunları, cilt sorunları, kardiyovasküler hastalıklar, mide ülseri ve diğer sindirim sorunları açısından daha yüksek risk altında olduğu belirtilmektedir (389–392). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, hasta grubunda ek tıbbi hastalık mevcudiyeti kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında ek tıbbi hastalık türü açısından fark saptanmamıştır, bu durum hasta ve kontrol grubumuzun genç yaştaki katılımcılardan oluşması ve DEHB'lilerde arttığı ifade edilen kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı kronik hastalıkların ortaya çıkışının genellikle daha ileri yaşlarda olması kaynaklı olabilir.

Literatür verilerinde, erişkin DEHB'li bireylerde, alkol, madde ve sigara kullanımı riskinin arttığı; DEHB tanılı erişkinlerde madde kullanımının (sigara kullanımı da dahil) daha erken yaşta başladığı ve DEHB tanılı erişkinlerin %10-30'unda Alkol-Madde Kullanım Bozuklukları bulunduğu belirtilmektedir (34,75,84,367). Literatür verilerinden farklı olarak çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı, sigara kullanım miktarı, alkol kullanımı, alkol kullanım miktarı, uyuşturucu madde kullanım öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde, yetişkinlerde olumsuz sağlık alışkanlıkları ve sağlık sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, sigara kullanımı ve son 30 gün içinde alkol kullanımında erişkin DEHB hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (393). Sigara ve alkol kullanımına ilişkin çalışmamızda saptadığımız sonuçlar bu çalışma sonuçları ile uyumlu görünmektedir. Alkol-madde kullanımı açısından bakıldığında, sonuçlarımızda kullanım oranları oldukça düşük saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde DEHB tanısı olan askerlerin sağlıklı kontrol grubu askerler ile

karşılaştırıldığı bir çalışmada, sigara kullanım oranlarının hasta grubunda daha fazla olduğu, ancak günlük içilen sigara miktarının her iki grupta farklılık göstermediği belirtilmiş; ayrıca alkol kullanımı açısından da hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadığı ve yasadışı madde kullanım öyküsünün DEHB'li grubun %11'inde olduğu, kontrol grubu katılımcılarında ise herhangi bir yasadışı madde kullanım öyküsünün saptanmadığı ve muhtemelen çalışma örnekleminin küçüklüğü sebebiyle iki grup arası anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (394). Bu çalışmada, yasadışı madde kullanımının bildirilmesinin yaratabileceği hukuki sorunlar sebebiyle katılımcılar tarafından madde kullanımının yeterince bildirilmemiş olabileceği belirtilmiştir (394). Çalışmamızda sigara kullanım miktarları, alkol madde kullanım oranları ve alkol kullanım miktarları açısından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık olmadığının saptanması, literatürdeki bu çalışma verileri ile uyumluluk göstermektedir. Küresel Alkol Durum Raporuna göre (WHO, 2004), 2000-2001'deki alkol kullanım oranı genel Türkiye nüfusunda %19,6 ve madde kullanımının prevalansı %1.3 olarak belirtilmiş, ayrıca 2016 yılında Türkiye'de 12 aylık alkol bağımlılığı yaygınlığı %1,6 olup bu oranların Avrupa'daki yaygınlığın altında olduğu belirtilmiştir (395,396). Türkiye'de genç yetişkinlerde alkol ve madde kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, tüm örneklemin %56,11'inin alkol kullanımını denediğini ve tüm örneklemin %1,91'inin esrar kullandığını belirttikleri, bu oranlarda Türk toplumunun kültürel özellikleri, inanç özellikleri ve yasadışı madde kullanımı ile ilişkili hukuki sorunların etkili olabileceği belirtilmiştir (396). Çalışmamızda saptanan düşük alkol-madde kullanım oranları ve bu oranların hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemesi, çalışmamıza dahil edilen erişkin DEHB hastalarının halihazırda psikiyatrik komorbiditelerinin olmaması ile açıklanabileceği gibi, aynı zamanda toplumumuzun kültürel özellikleri ve inanç özellikleri ile de açıklanabilir.

Literatürde bir çok çalışmada, prenatal dönem ve doğum özellikleri ile DEHB ilişkisi incelenmiş olup; bir çok çalışmada preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, prematürite, doğum esnasında bebeğin hipoksik ve iskemik kaldığı durumlar, intrauterin sigara, alkol maruziyeti ve madde maruziyeti ile DEHB riskinin arttığı belirtilmektedir (100,101,103,104,117–119,129,130,132,133,397,398). Çalışmamızdaki katılımcıların prenatal dönem ve doğum özellikleri açısından karşılaştırılmasında; literatür verilerinden farklı olarak, hasta ve kontrol grubu arasında doğumda komplikasyon öyküsü, doğumda komplikasyon türü ve doğum zamanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak literatürde bir çalışmada, geç preterm doğum ile DEHB arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir, bu sonuçlar ile çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında doğum zamanı

açısından farklılık saptanmaması uyumlu görünmektedir (131). Ayrıca literatürde, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve obstetrik komplikasyonların altında yatan fetal sorunları yansıtabileceği, doğum özellikleri, doğum zamanı ve doğum komplikasyonları ile DEHB arasındaki ilişkilerin nedensel olup olmadığının değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (6). Bu bilgiler ışığında, doğumda komplikasyon öyküsü, doğumda komplikasyon türü ve doğum zamanı durumunun fetal sorunlarla ilişkili olabileceği ve DEHB ile doğrudan ilişkisinin gösterilmediği göz önünde bulundurulduğunda; çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında doğumda komplikasyon öyküsü, doğumda komplikasyon türü ve doğum zamanı açısından farklılık saptanmaması doğal olarak yorumlanabilir. Ayrıca çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarındaki hiçbir katılımcının intrauterin döneminde annesinde sigara ve alkol kullanımı saptanmamıştır. Bu durum, Türk toplumunun alkol ve madde kullanım alışkanlıklarının diğer toplumlara göre düşük oranlarda olması ile, kültürel ve inanç özellikleri ile açıklanabilir.

Literatürde doğumdaki ebeveyn yaşlarının her iki ebeveyn için de 20'den küçük ya da 40'dan büyük olmasının çocukta DEHB riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (399–401). Çalışmamızda, DEHB grubunun doğumda anne yaşı ortalamaları 26,42 ($\pm 6,17$ ss), baba yaşı ortalamaları 30,67 ($\pm 5,70$ ss) olarak saptanırken; kontrol grubunun doğumda anne yaşı ortalamaları 25,44 ($\pm 4,50$ ss), baba yaşı ortalamaları ise 28,87 ($\pm 4,59$ ss) olarak saptanmıştır ve iki grup arasında doğumdaki anne ve baba yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde, doğumdaki baba yaşının DEHB'li çocuklar ile genel popülasyon arasında fark saptanmadığını belirten bir çalışma da mevcuttur, sonuçlarımız bu çalışma ile uyumlu görülmektedir (402). Ayrıca literatürde bazı çalışmalarda belirtilen, doğumda ebeveyn yaşlarının 20'den küçük ya da 40'dan büyük olması ile DEHB riskinin artışı durumundan, DEHB tanılı bireylerin doğumdaki ebeveyn yaş ortalamalarının genel popülasyondan tamamen farklı olduğu anlamı çıkmamaktadır.

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği, çocukluk çağındaki DEHB belirtilerini geriye yönelik sorgulamak ve erişkinlerde DEHB tanısının konmasına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (347). Çalışmamızda saptanan Wender Utah Derecelendirme ölçeği puanları literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır (348).

Çalışmamızda erişkin DEHB hastalarında saptanan Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları literatür ile uyumludur (403). Erişkin DEHB hastalarında fonksiyonel bozulmayı izlemek açısından faydalı olduğu bilinen Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

puanlarında, çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, hastalarımızın iş alanı alt ölçek puanı, sosyal yaşam ve aile yaşamı alanları alt ölçeklerinin puanından bir miktar daha yüksektir (350). Bu sonuçlar, DEHB tanılı erişkinlerin iş alanındaki yeti yitiminin, sosyal yaşam ve aile yaşamı alanlarındaki yeti yitimlerinden daha fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bu durum, erişkin DEHB tanılı bireylerde sık iş değiştirme, işsizlik, düşük mesleki performans gibi mesleki sorunların normal popülasyondan daha sık görüldüğünü belirten literatür verileri ile uyumludur (33,34,38,75,367,368).

Çalışmamızda, varsayımımızla uyumlu olarak erişkin DEHB hastalarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması 57,64 ($\pm 36,80$ ss) ng/ml olarak; kontrol grubu katılımcılarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması ise 28,18 ($\pm 22,49$ ss) ng/ml olarak saptanmış olup, hasta grubunun serum Bisfenol A düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde Bisfenol A düzeyleri ile DEHB ve nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma bulunmasına rağmen, çalışmaların çoğunluğu prenatal BPA maruziyeti açısından bu ilişkiyi değerlendirmiştir. Postnatal maruziyetler açısından çocukluk çağı serum/idrar BPA seviyeleri ile DEHB ilişkisine bakılan çalışmalar kısıtlıdır, ayrıca tarafımızca yapılan literatür taramasına göre erişkinlerde BPA düzeyleri ile pek çok hastalığın ilişkisi incelenmiş, fakat erişkinlerde DEHB ile BPA düzeyleri açısından herhangi bir çalışma yapılmadığı saptanmıştır.

Literatürde prenatal ve perinatal maruziyetlerin değerlendirildiği hayvan çalışmalarında; sıçanlar ve zebra balıkları ile yapılan çalışmalarda sınırlı kuluçka öncesi dönem veya gebelik dönemi BPA maruziyetlerini takiben, memelilerde gebelik ve laktasyon dönemlerinde BPA maruziyetini takiben hiperaktivite gelişiminin belirtildiği çalışmalar mevcuttur (322). BPA maruziyeti ile ilgili hayvan deneyleri BPA ile ilişkili davranışsal sonuçların lokomotor aktivite artışı (hiperaktivite), öğrenme ve hafızadaki eksiklikler, artan kaygı benzeri davranışlar dahil olmak üzere DEHB, OSB, zihinsel yetersizlik gibi nörogelişimsel bozuklukların ortak fenotipi olan belirtiler üzerine yoğunlaştığı gözlenmektedir (255). Perinatal BPA maruziyetinin değerlendirildiği insan çalışmalarında; insanlarda BPA ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki potansiyel bağlantıları araştıran klinik ve epidemiyolojik çalışmaların, erken BPA maruziyeti ile dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu gibi gelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkileri tekrar tekrar tanımladığı belirtilmektedir (255).

Literatürde insanlarda çocukluk dönemi BPA düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar perinatal maruziyetlerin değerlendirildiği çalışmalara göre daha kısıtlıdır. ABD’de 2003-2004 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerinin kullanıldığı, 8-15 yaş arasındaki 460 çocuğun idrar BPA konsantrasyonları ile DEHB tanısı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, çocuklarda daha yüksek idrar BPA konsantrasyonlarının DEHB ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin erkek çocuklarda kız çocuklarından daha güçlü olarak saptandığı belirtilmiştir (25). 6-12 yaş arası DEHB tanılı 215 çocuk ve 253 sağlıklı kontrol grubunun üriner BPA konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çocukların idrar BPA düzeylerinin DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptandığı belirtilmektedir (343). Ülkemizde yapılan, DEHB tanılı 44 çocuk ve 51 sağlıklı kontrolün serum BPA, MEHP ve DEHP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, serum BPA ve MEHP değerlerinin DEHB tanılı hastalarda kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir (342). Literatürde, erişkin DEHB’de Bisfenol A düzeylerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamasına karşın, çocuklarda BPA düzeyleri ile DEHB ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalardan oluşan literatür verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda, erişkin DEHB hasta grubunun serum Bisfenol A düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız DEHB hastalarındaki yüksek serum Bisfenol A düzeylerinin, Bisfenol A’nın DEHB etiyolojisinde yer alan faktörlerden biri olabileceğinden kaynaklandığı düşünülebileceği gibi, hasta ve kontrol grupları arasında plastik kullanım alışkanlıklarını da içeren Bisfenol A’ya çevresel maruziyetin farklı olmasından kaynaklandığı da düşünülebilir; ki çalışmamızda günlük yaşamdaki olası BPA maruziyetinin değerlendirilmesi açısından katılımcılar Plastik Maruziyeti Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Literatürde, plastik içeren saklama kapları, su şişeleri gibi malzemelerin kullanımı ve konserve gıda gibi BPA içeren ambalajlardaki yiyeceklerin tüketiminin serum Bisfenol A düzeyini arttırdığını saptayan çalışmalar mevcuttur (404,405). Çalışmamızda günlük yaşamda BPA içeren maddelerin (özellikle plastiklerin) kullanımını değerlendirmek amacıyla kullanılan Plastik Maruziyeti Ölçeği puanları değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında Plastik Maruziyeti Ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak, serum Bisfenol A düzeyleri ile Plastik Maruziyet Ölçeği Puanları arasındaki ilişki değerlendirilmiş; hasta grubunda, kontrol grubunda ve tüm katılımcılardan oluşan grupta, Plastik Maruziyeti Ölçeği puanı ile serum Bisfenol A düzeyleri arasında, literatür verilerinden farklı olarak, anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular, birçok yönden yorumlanabilir;

Plastik Maruziyet Ölçeği puanlarında hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamış olması, katılımcıların plastik kullanım alışkanlıklarının benzer olduğunu düşündürmektedir, ancak hasta grubunun serum Bisfenol A düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve Plastik Maruziyeti Ölçeği puanı ile serum Bisfenol A düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu sebeple, erişkin DEHB hastalarında yüksek saptanan serum Bisfenol A düzeyleri, son dönemde DEHB etiyojisinde araştırmaları devam eden barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve barsak-kan bariyerinin geçirgenliği açısından yorumlanabilir.

Mikrobiyotadaki değişiklikler, mukus bileşimi, epitel hücre ölümü, sıkı bağlantı işlevi ve immünolojik düzenlemedeki değişikliklerin tümü, barsak bariyerinin bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına sebep olabilir (187). Barsak bariyerinin bozulması, barsak geçirgenliğinin artmasına sebep olmakta, bu da zararlı maddelerin ve patojenlerin kan dolaşımına taşınmasını kolaylaştırmaktadır (184). Barsak bariyerinin bozulması ve geçirgenlik artışı, inflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak sendromu, çölyak hastalığı, çölyak dışı gluten duyarlılığı gibi bir çok intestinal hastalıkla, ayrıca tip 1 diyabet, obezite, allerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve Otizm Spektrum Bozukluğu gibi bir çok bozuklukla ilişkilendirilmiştir (184–186). Literatürde, son yıllarda artan şekilde, çocuk, ergen ve erişkinlerin dahil edildiği birçok çalışmada, barsak bariyer fonksiyonu bozulması ile barsak geçirgenlik artışının ve barsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin (disbiyozis) DEHB etiyojisinde ve patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar olabileceği belirtilmektedir (189,190,195–202). Yakın zamanda yayınlanmış bir derleme çalışmasında, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Şizofreni, Bipolar Affektif Bozukluk, Major Depresif Bozukluk, Otizm Spektrum Bozukluğu ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda yapılan çalışmalarda, yedi hastalığın da barsak geçirgenlik artışı, nöroinflamasyon ve glial aktivite artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (200).

Literatürdeki bu bilgiler ışığında, çalışmamızda saptadığımız, plastik kullanım alışkanlıklarından bağımsız olarak kontrol grubuna kıyasla DEHB hastalarındaki yüksek serum Bisfenol A düzeylerinin, Bisfenol A'nın DEHB etiyojisinde yer alan faktörlerden olabileceği kaynaklı olduğu düşünülebileceği gibi, DEHB etiyojisinde rol oynadığı düşünülen disbiyozis ve barsak geçirgenlik artışı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ek olarak Bisfenol A'nın kendisinin de barsak geçirgenliğinde değişiklikler ve disbiyozisle ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Ni ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, Bisfenol A maruziyetinin, barsak bariyer disfonksiyonuna neden olduğu; mikrobiyota değişikliklerine (disbiyozise) neden olduğu; nöroinflamasyonu arttırdığı; kan-beyin bariyeri işlevine zarar verdiği; serum, hipokampus ve kolonda 5-HT ve metabolitlerinin seviyelerini azalttığı; erkek farelerde bilişsel bozulmaya neden olduğu belirtilmiş, BPA etkilerindeki cinsiyet farklılıklarının, mikrobiyota-barsak-beyin eksen ve östrojen reseptörleri tarafından düzenlenmiş olabileceği ifade edilmiştir (208).

Literatür verilerine dayanarak, hasta grubunda saptadığımız yüksek Bisfenol A düzeyleri 3 yönden tartışılabilir. İlk olarak Bisfenol A'nın DEHB etiopatogenezinde suçlanan muhtemel çevresel faktörlerden olması kaynaklı yüksek saptanmış olabilir; ikinci olarak DEHB etiopatogenezinde suçlanan disbiyozis ve barsak geçirgenlik artışı kaynaklı Bisfenol A düzeyleri yüksek saptanmış olabilir; üçüncü olarak ise Bisfenol A'nın aynı zamanda kendi etkileriyle de disbiyozisi ve barsak geçirgenliğini arttırmış olabileceği ve hem DEHB etiopatogenezinde hem de kendi metabolizmasında oynadığı rol kaynaklı yüksek saptanmış olabileceği düşünülebilir. Bu anlamda DEHB, BPA ve disbiyozisin karşılıklı etkileşim halinde olabileceği yorumu yapılabilir, ancak özellikle etiopatogenez ve nedensellik açısından disbiyozis ile ilişkili belirteçlerin de kullanıldığı daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında serum Bisfenol A düzeylerinin ortalama değerlerinin literatürdeki diğer çalışmalara kıyaslanması açısından baktığımızda; çalışmamızda, erişkin DEHB hastalarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması 57,64 ($\pm 36,80$ ss) ng/ml, medyan değeri ise 50,58 (30,13-71,79) ng/ml olarak; kontrol grubu katılımcılarının serum Bisfenol A düzeylerinin ortalaması ise 28,18 ($\pm 22,49$ ss) ng/ml, medyan değeri ise 18,18 (11,87-42,23) ng/ml olarak saptanmış olup, çalışmamızda her iki grupta da saptanan serum Bisfenol A değerlerinin ortalamasının, literatürdeki birçok çalışmanın elde ettiği değerlerden yüksek saptandığı görülmüştür. BPA'ya sürekli çevresel maruziyetin; genel popülasyonda 0,5 ila 10 ng/ml arasında değişen ve mesleki maruziyet varlığında çok daha yüksek değerlere ulaşan serum konsantrasyonlarına sebep olduğu, gelişmiş ülkelerdeki bireylerin çoğunda serumda Bisfenol A'nın tespit edilebildiği belirtilmektedir (406). Mesleki maruziyet ile ilişkili bir çalışmada serum Bisfenol A düzeylerinin, maruziyetin bulunduğu bireylerde saptanamayan aralıktan 98 ng/ml'ye, kontrol grubunda ise saptanamayan aralıktan 28 ng/ml'ye kadar olan aralıkta çeşitli seviyelerde saptandığı belirtilmiş; maruziyet

ile ilgili başka bir çalışmada sanayi bölgesinde serum Bisfenol A düzeyleri ortalaması 42 ng/ml olarak belirtilmiştir (407,408).

Literatürdeki birçok çalışmada, farklı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında erişkin serum Bisfenol A düzeyleri çalışmamızda saptadığımızdan daha düşük olarak belirtilmiştir (409–424). Ancak bazı çalışmalarda serum BPA düzeylerinin saptanan üst sınırlarına bakıldığında değerlerin çalışmamızdaki ortalama değerlere yakın ya da çalışmamızdaki değerlerden daha yüksek olarak saptandığı gözlenmektedir (425–429).

Ayrıca erişkin popülasyonda serum Bisfenol A düzeylerini çalışmamıza benzer ortalama değerlerde belirleyen çalışmalar da mevcuttur (404,430–432). Bazı çalışmalarda, Bisfenol A düzeylerinin konserve tüketimi benzeri diyetel faktörlerden ve irksal faktörlerden de etkilenebileceği belirtilmektedir (404,430). Türk toplumunda yapılmış 82 erişkin kadının dahil edildiği bir çalışmada, musluk suyu içen kadınların serum Bisfenol A düzeyleri ortalamasının 10,2 ($\pm$ 7,7) ng/dl, plastik şişe suyu içen kadınların serum Bisfenol A düzeyleri ortalamasının 22,6 ($\pm$ 17,1) ng/dl olarak saptandığı belirtilmektedir (405). Bu çalışmada belirtilen serum Bisfenol A düzeyleri, kontrol grubu ortalama Bisfenol A değerlerimiz ile uyumludur. Türk toplumunda yapılan 50 nonfonksiyonel adrenal insidentaloma tanılı 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün serum Bisfenol A düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hasta grubu ortalamalarının 7,06 ($\pm$ 3,96) ng/ml, kontrol grubu ortalamalarının ise 4,79 ($\pm$ 3,01) ng/ml saptandığı , ayrıca hasta grupta kadınlarda serum BPA düzeylerinin erkeklere göre anlamlı derece yüksek saptandığı belirtilmiştir (433).

Serum Bisfenol A düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla, çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında ayrı olarak ve tüm katılımcı grubunda serum Bisfenol A düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırılmış, hastalarda, kontrollerde ve tüm katılımcı grubunda cinsiyet ile Bisfenol A düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hasta grubundaki erkeklerin BPA değerleri ortalaması 59,37 ($\pm$ 38,11 ss) ng/ml, kadınların ise 55,82 ($\pm$ 36,19 ss) ng/ml; kontrol grubunda erkeklerin BPA değerleri ortalaması 25,82 ($\pm$ 20,08 ss) ng/ml, kadınların ise 30,65 ($\pm$ 25,01 ss) ng/ml olarak saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda insanlarda serum Bisfenol A düzeylerinin cinsiyete göre farklılıklar gösterebileceği bildirilmiş, erkeklerde serum Bisfenol A düzeyleri kadınlara göre yüksek saptanmış, bu durumun muhtemelen Bisfenol A metabolizmasında rol oynayan enzimlerin testosteron tarafından baskılanması sebebiyle olabileceği belirtilmiştir (414,434). Ancak literatürde, kadın ve erkeklerde serum Bisfenol A düzeylerinde farklılık saptanmadığı

da bildirilmiştir, çalışmamızın sonuçlarında hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de serum Bisfenol A düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark saptanmamış olması, bu çalışma ile uyumlu görünmektedir (435). Çalışmamızda Bisfenol A düzeyleri arasındaki anlamlı fark, cinsiyet ile ilişkisiz ancak DEHB tanısı ile ilişkili görünmektedir.

DEHB, davranışsal ve bilişsel belirtilerle karakterize bir bozukluktur. DEHB'yi tanımlayan bir bilişsel profil bulunmamakla birlikte, pek çok nöropsikolojik alanda eksiklikler tanımlanmıştır (82). Çalışmalar, DEHB'de bilişsel işlevler açısından, bellek, zamanlama, uyarılma ve davranışsal aktivasyonun düzenlenmesi, tepki süresi gibi alanlarda ve inhibitör kontrol, çalışma belleği, planlama gibi yürütücü işlev alanlarında çeşitli bozukluklar olduğunu göstermektedir (81,82). Ayrıca DEHB'de motivasyon süreçleri ve öğrenme mekanizmalarının da etkilendiği bilinmektedir (81).

Çalışmamızda, bilişsel fonksiyonları değerlendirmek üzere yaptığımız nöropsikolojik testlerde; literatür ile uyumlu şekilde, Stroop 2.,3.,4. ve 5. bölüm süre, hata ve düzeltme puanlarının hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (436–439). 2. bölüm süresi kelime okuma, 3. ve 4. bölüm süreleri renk söyleme temel hızını yansıtmaktadır ve bu puanlar genel olarak dikkat, psikomotor hız ve bilgi işleme hızını yansıtmaktadır. Stroop testinde temel bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm 5. Bölüm olup, 5. Bölüm puanları bozucu etkiye karşı direncin (enterferans) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. 5. bölümde ölçülen Stroop bozucu etkisi (enterferans), ketleme yapamamaktan; renk isimlerini (yani kelimeyi değil, kelimenin yazıldığı rengi) söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (352). Ayrıca 5. bölümünün kompleks dikkat olarak adlandırılan odaklanmış dikkat, seçici dikkat ve ketleyici dikkat üçlüsünü ölçtüğü belirtilmektedir (352). Stroop testinin , dikkat için “altın standart” olduğu ve bilgi işleme hızı, otomatik işleme ve paralel işleme gibi bilişsel süreçleri ölçtüğü belirtilmektedir (356,357). Literatürde, Stroop testinin seçici dikkat, okuma ve renk söyleme şeklinde üç temel süreci yansıttığı, Stroop testlerinin odaklanmış dikkat açısından renk söyleme ve okumanın değerlendirildiği, buna ek olarak seçici dikkati de ölçtüğü belirtilmektedir (358). Erişkin DEHB hastalarında dikkat ile ilgili çalışmalarda, seçici dikkat, bölünmüş dikkat ve sürekli dikkat gibi tüm dikkat alanlarında bozukluklar saptandığı belirtilmektedir (216). DEHB'de yürütücü işlevlerin değerlendirildiği 83 çalışmanın metaanalizinden elde edilen bilgilerde tepki ketleme, planlama, uyanıklık ve çalışma belleği alanlarındaki bozuklukların DEHB'nin nöropsikolojik profilinde önemli rol oynadığı

belirtilmektedir (231). Erişkin DEHB’de etkilenen temel bilişsel işlevler; dikkat ve işlem hızı (özellikle bölünmüş dikkat ve sürekli dikkat); yürütücü işlevler (özellikle çalışma belleği ve inhibisyon); öğrenme ve bellek (özellikle sözel bellek); dil (özellikle okuma işlevlerinde); sosyal biliş ve aritmetik beceriler olmak üzere altı alanda tanımlanmaktadır (216). Çalışmamızda saptanan Stroop testi süre puanları, erişkin DEHB’de bildirilen bilişsel işlev bozuklukları ile uyumludur. Ancak literatürde, çalışmamızdan farklı olarak erişkin DEHB hastalarında Stroop testinde etkilenme saptanmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (440–442).

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi puanlarının karşılaştırılmasında; literatür ile uyumlu olarak, tamamlanan kategori sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanında, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (436,437,439,443). Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı, perseverasyon, özellik belirleme, kavramsal irdeleme ile; kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, kavramsallaştırma/irdeleme, kural öğrenme, sürdürülemeyen eşleşme, dikkat/konsantrasyon ve çalışma belleği ile; öğrenmeyi öğrenme puanı ise özellik belirleme ile ilişkilendirildiği belirtilen puanlardır (444).

Çalışmamızda bazı literatür verilerinden farklı olarak, Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (436–439,441). Ancak literatürde, çalışmamız ile benzer şekilde erişkin DEHB hastalarında perseveratif hata sayısının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (442). Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı, perseverasyon ve özellik belirleme ile; perseveratif tepki sayısı, perseverasyon, özellik belirleme ve kavramsal irdeleme ile; perseveratif hata sayısı, perseverasyon ve özellik belirleme ile; perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif olmayan hata ve çalışma belleği ile ilişkilendirildiği belirtilen puanlardır (444). Bu anlamda sonuçlarımız, erişkin DEHB hastalarında genel anlamda perseverasyonun etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir.

Daha önceki bazı çalışmaların aksine çalışmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısı puanları kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır (436,437,439,443). Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı, kavramsallaştırma/irdeleme ve perseverasyon ile; kavramsal düzey tepki

sayısı ise kavramsallaştırma/irdeleme, kural öğrenme, sürdürülemeyen eşleşme ve çalışma belleği ile ilişkilendirilen puanlardır (444).

Çalışmamızda erişkin DEHB Hastalarında Stroop Testi Puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde; Stroop 1.,2.,4. Bölüm süre, hata, düzeltme puanları ve Stroop 3. Bölüm süre puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve alt ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır. Erişkin DEHB hastalarında, Stroop 3. Bölüm hata puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları arasında; Stroop 3. Bölüm hata puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları arasında; Stroop 3. Bölüm düzeltme puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği arasında; Stroop 5. Bölüm süre puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, iş alanı alt ölçeği puanı ve aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon, Stroop 5. Bölüm düzeltme puanı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda, erişkin DEHB hasta grubumuzda, Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde, erişkin DEHB hastalarında direkt olarak Stroop Testi ve Wisconsin Kart Eşleme testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasında korelasyonu değerlendiren bir çalışma tarafımızca saptanamamıştır. Ancak erişkin DEHB hastalarında yürütücü işlev bozukluklarının günlük yaşamın birçok alanında işlev kaybına sebep olabileceği bilinmektedir (84). Toyoshima ve arkadaşlarının ötimik Bipolar hastalarda yaptığı çalışmada, Stroop testi hata sayısı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alt ölçek puanı arasında negatif korelasyon saptandığı ancak hata sayısı ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeğinin diğer alt ölçek puanları arasında ilişki saptanmadığı; Stroop testi süreleri ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği alt ölçek puanlarında herhangi bir ilişki saptanmadığı, Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği alt ölçek puanlarında herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (445). Ülkemizde ötimik Bipolar hastalarda yapılan bir tez çalışmasında, Stroop 1., 2., 3., 4., 5. bölüm süreleri ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçek puanları arasında ilişki saptanmadığı, Stroop interferans puanlarının Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı ve sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçek puanı ile korele saptandığı, Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (446).

Çalışmamızda, hasta grubumuzda Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile sadece Wisconsin Kart Eşleme Testi kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile Stroop Testi puanları ve Wisconsin Kart Eşleme Testi diğer puanları arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde, erişkin DEHB hastalarında çocukluk çağı belirtilerinin değerlendirildiği Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ile, halihazırdaki bilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Ancak çalışmamızda bu karşılaştırmaların, yani çocukluk çağı DEHB semptomlarının varlığı ve şiddeti ile hastaların erişkin dönemdeki bilişsel işlev bozuklukları arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesinin; yaşam boyu DEHB seyri, hastaların takibi, erişkinlikteki nöropsikolojik değerlendirmeler ve işlev kayıplarının belirlenmesi açısından anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatüre bakıldığında bu karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, Mackin ve arkadaşlarının çalışmasında, Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanları ile, WAIS-R rakam sembolü alt testi puanları arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (447). Wodushek ve arkadaşlarının çalışmasında, erişkin DEHB hastalarında Wender Utah Derecelendirme ölçeği puanları ile Wisconsin Kart Eşleme Testi perseveratif hata sayısı puanı arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (448). Çalışmamız, WCST Perseveratif hata sayısı ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) arasında korelasyon saptanmaması sebebiyle literatür ile uyumludur. Çalışmamızda saptanan Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ile WCST kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanı arasındaki pozitif korelasyon ise, WUDÖ toplam puanı arttıkça, yani çocukluk çağı DEHB semptom şiddeti arttıkça, WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanının arttığını göstermektedir. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı; sürdürülemeyen eşleşme, kavramsallaştırma/irdeleme, kural öğrenme, dikkat/konsantrasyon ve çalışma belleği işlevleriyle ilişkilendirilmektedir (444). Bu durum, çocukluk çağı DEHB semptom şiddetinin, erişkin yaşamda da bilişsel işlevlere etki edebileceğini düşündürebilir, ancak WUDÖ gibi özbeöz ölçeklerini doldururken erişkin DEHB hastalarının çocukluk semptomlarını doğru bir şekilde hatırlayamayabileceklerinin belirtildiği de unutulmamalıdır (449).

Erişkin DEHB hasta grubunda, serum Bisfenol A düzeyi ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği toplam puanı, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alanı alt ölçeği puanı, aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alanı alt ölçeği puanı ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hasta grubumuzda, serum Bisfenol A düzeyi ile Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bisfenol A düzeyi artışı ile korele olarak, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı

yani bu alandaki yeti yitimi artmaktadır. Anlamli çikan bu iliskide Bisfenol A'nin Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanı üzerine etkisini belirlemek için lineer regresyon analizi yapılmış; hasta grubunda Bisfenol A düzeyindeki bir birimlik artışın Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı puanını 0,018 birim arttırdığı saptanmıştır. Literatürün incelenmesiyle erişkin DEHB hastalarında BPA düzeyleri ile Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanı ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin değ erlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız, erişkin DEHB hastalarında Bisfenol A maruziyetinin iş alanında işlevsellik kaybına sebep olabileceğini göstermektedir, bu durum Bisfenol A'nın DEHB hastalarında semptomları arttırarak ya da bilişsel işlevleri etkileyerek işlev kaybına yol açabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Erişkin DEHB hasta grubumuzda Bisfenol A düzeyleri ile bilişsel işlevlerin ilişkisine baktığımızda, serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi puanları; Stroop Testi 1.,2.,3.,5. bölüm süre, hata, düzeltme puanları ve Stroop Testi 4. bölüm süre ve düzeltme puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop Testi 4. Bölüm hata puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır, hasta grubunda serum Bisfenol A düzeyinin artışı ile korele olarak Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısı da artmaktadır. 4. Bölüm sürelerinin renk söyleme temel hızını yansıttığı, ayrıca bu bölümdeki süre, hata ve düzeltmeler genel olarak dikkat, psikomotor hız ve bilgi işleme süreçlerini yansıttığı düşünöldüğünde, BPA düzeyleri ile bu alanlar arasında ilişki olduğu düşünölebilir, ancak bu noktada, bu alanlardaki bilişsel işlevleri yansıtan diğer Stroop bölümleri olan 2. ve 3. Bölüm puanları ile BPA düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadığını da göz ardı etmemek gerekir. Hasta grubunda serum BPA düzeyleri ile Stroop 4. Bölüm hata sayısı ile olan korelasyonda BPA düzeylerinin Stroop 4. Bölüm hata sayısına etkisinin incelenmesi için lineer regresyon analizi yapılmış ve Bisfenol A düzeyindeki artışın Stroop Testi 4. Bölüm hata sayısı üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Erişkin DEHB hastalarında Bisfenol A düzeyleri ile bilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı bir çalışma olmaması açısından çalışmamız bu ilişkinin incelenmesinde bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Ancak literatürdeki hayvan çalışmalarında, BPA maruziyetinin, hayvanlarda saldırganlık, kaygı, bilişsel eksiklikler, öğrenme ve hafıza bozuklukları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (309). Doğum sonrası 7 haftalık adolesan sıçanlarda 12 gün boyunca günlük 40 µg/kg vücut ağırlığı BPA maruziyetinin, hem dişi hem erkek sıçanlarda kaygı ve bozulmuş uzamsal hafızaya neden olduğu gösterilmiştir (315). Hayvan çalışmalarında belirtilen bu bulgular açısından sonuçlarımız literatür ile uyumsuz görünmektedir. Mevcut bilgilerin çoğu, BPA maruziyetinin hafıza ve öğrenme süreçlerinde

değişikliklere neden olduğunu öne sürse de, literatürde BPA maruziyetinin hafıza ve öğrenme üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatürdeki bu veriler açısından bakıldığında literatür ile uyumludur (256). İnsan çalışmaları açısından bakıldığında, 8-11 yaş arası 1.089 çocuğun üriner BPA düzeyleri ile davranış ve öğrenme özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek BPA düzeylerinin; Çocuk Davranışı Kontrol Listesi (CBCL)'nde toplam problem puanı artışı ve kaygı/depresyon puanları artışı ile ilişkili olduğu, Öğrenme Güçlüğü Değerlendirme Ölçeği (LDES)'nin öğrenme bölümü puanlarında ise azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (339). Literatürde Rodriguez-Carrillo ve arkadaşlarının, 9-11 yaş arası 296 sağlıklı erkek çocuğun spot idrar örneklerindeki BPA düzeyleri ile bilişsel işlevlerin ilişkisinin incelendiği çalışmasında, BPA düzeyleri ile Stroop test puanları arasındaki ilişkide beklenenin aksine daha yüksek BPA düzeylerinin daha iyi inhibitör kontrolü (interferans) işaret ettiği , diğer bilişsel testlerin sonuçlarında idrar BPA düzey artışının daha zayıf çalışma belleği işlevleri ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (337). Çalışmamızın sonuçları, bu literatür verileri ile uyumsuz görünmektedir ancak bu çalışmaların, çocuk ya da erişkin DEHB hasta gruplarında yapılmadığını, popülasyona dayalı çalışmalar olduğunu da unutmamak gereklidir. Bu sebeple çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyleri ile bilişsel işlev testleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile; Stroop 1. Bölüm düzeltme; Stroop 2. bölüm süre; Stroop 3. Bölüm süre ve düzeltme; Stroop 4. Bölüm süre, hata, düzeltme; Stroop 5. Bölüm süre, hata, düzeltme; WCST tamamlanan kategori sayısı; WCST perseveratif tepki sayısı; WCST perseveratif hata sayısı; WCST ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı; WCST kavramsal düzey tepki sayısı; WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve WCST öğrenmeyi öğrenme puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Stroop 5.bölüm puanlarının interferansı yansıttığı düşünüldüğünde, çalışmamız bulguları; dahil edilen yaş grupları farklı olsa da, Rodriguez-Carrillo ve arkadaşlarının, 9-11 yaş arası 296 sağlıklı erkek çocuğun spot idrar örneklerindeki daha yüksek BPA düzeylerinin daha iyi inhibitör kontrolü (interferans) işaret ettiğini belirttiği çalışmasındaki bulgular ile uyumsuz görülmektedir (337).

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Stroop 1. Bölüm süre puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyleri artışı ile korele olarak Stroop Testi 1. Bölüm süreleri de artmaktadır. Stroop testi 1. Bölümün temel okuma hızını yansıttığı düşünüldüğünde, sonuçlarımız, çalışmamızda farklı yaş grupları

ve testler kullanılmış olsa da, Rodriguez-Carrillo ve arkadaşlarının 9-11 yaş arası 296 sağlıklı erkek çocuğun spot idrar örneklerindeki BPA düzey artışının daha zayıf çalışma belleği işlevleri ile ilişkili olduğunu belirttiği çalışması ile uyumlu görünmektedir (337). Sağlıklı kontrol grubunda, Bisfenol A düzeyi ile aralarında pozitif korelasyon saptanan Stroop 1. Bölüm süre puanına Bisfenol A düzeyinin etkisinin değerlendirilmesi için Lineer Regresyon analizi yapılmış, bu analiz sonucunda, sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyinin, Stroop 1.bölüm süre puanına etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda serum Bisfenol A düzeyi ile Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısı arasında pozitif korelasyon; Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı arasında negatif korelasyon saptanmış, serum Bisfenol A düzeyi artışı ile korele olarak Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru sayısının arttığı, toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısının ise azaldığı gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda, Bisfenol A düzeylerinin arasında pozitif korelasyon saptanan WCST toplam doğru sayısına ve aralarında negatif korelasyon saptanan WCST toplam yanlış sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısına etkisinin değerlendirilmesi için Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır. Yapılan Lineer Regresyon Analizi sonucunda, sağlıklı kontrol grubunda Bisfenol A düzeyinin; WCST toplam yanlış sayısı, WCST toplam doğru sayısı, WCST perseveratif olmayan hata sayısı üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Literatürde erişkin popülasyonda Wisconsin Kart Eşleme Testi ile Bisfenol A düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır, çalışmamız tüm bu sonuçlar açısından bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Ek olarak çalışmamızda Serum Bisfenol A düzeyinin erişkin DEHB'yi predikte edici etkisinin değerlendirilmesi için ROC Analizi yapılmış, hastaları predikte edebilecek serum Bisfenol A düzeyi cut-off >25,52 ng/ml alındığında %84,44 Sensitivite, %69,09 Spesifite, %62,22 pozitif prediktif değer, %80,00 negatif prediktif değer elde edilmiştir.

Özetle, çalışmamızda erişkin DEHB hastalarında serum Bisfenol A düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmış ancak serum Bisfenol A düzeylerinin bilişsel işlevlere belirgin etkisi saptanmamıştır. Ek olarak hasta grubunda Bisfenol A düzeylerindeki artışın iş ile ilgili yeti yitimini arttırdığı saptanmıştır. Bu durum, çalışma popülasyonlarındaki yaş grupları farklı olsa da, Bisfenol A maruziyetinin çocukluk çağında bilişsel işlevlerden ziyade ağırlıklı olarak davranışı etkilediğini belirten literatür verileri ile uyumludur (337). Erişkin DEHB hastalarında ve sağlıklı erişkinlerde Bisfenol A düzeylerinin

karşılaştırılması; bu düzeylerin bilişsel işlevler ve işlevsellik ile ilişkisinin değerlendirilmesi açısından çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda erişkin DEHB hastalarının serum Bisfenol A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde Nörogelişimsel Bozukluklar ve Endokrin Bozucu Kimyasal maruziyetleri ilişkisi ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup, nedenselliğin belirlenmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle erişkin DEHB’de Bisfenol A yüksekliğinin daha büyük ölçekli çalışmalarda doğrulanması ve bu ilişkideki nedenselliğin açıklanması için Bisfenol A metabolizması ile ilişkili faktörlerin ve barsak geçirgenliği ve disbiyozisle ilişkili faktörlerin de dahil edildiği büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda, literatürdeki epidemiyolojik çalışmalara oranla yüksek saptanan serum Bisfenol A düzeyleri, olası laboratuvar kontaminasyonu kaynaklı olabileceği gibi, Erzurum ve çevresindeki çevresel kaynaklı bir maruziyeti de düşündürebilir, bu durumun da kontrol edilmesi için daha büyük ölçekli ve kontaminasyon kontrolü açısından karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, erişkin DEHB hastalarında Bisfenol A düzeylerinin; Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme Testleri ile değerlendirdiğimiz bilişsel işlevlere ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ile değerlendirdiğimiz işlevsellığe belirgin bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak çalışmamızda erişkin DEH hastalarında Bisfenol A düzeylerindeki artışın Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş alanı alt ölçeği puanlarındaki artışa etkisinin bulunduğu saptanmıştır. Erişkin DEHB hastalarının, halihazırda DEHB semptomları sebebiyle mesleki işlevselliklerinin bozuk olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda saptadığımız bu ilişkinin önemi üzerinde durulmalıdır. Bu ilişkinin daha büyük ölçekli popülasyona dayalı çalışmalar ile doğrulanması durumunda, Endokrin Bozucu Kimyasal içeren ürünlerin kullanımının kısıtlanması ve Endokrin Bozucu Kimyasallara maruziyetin azaltılması açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarında; serum Bisfenol A örneklerinin tek bir zamanda alınmış olması ve Bisfenol A’nın vücutta hızlı metabolizasyonu sebebiyle Bisfenol A’ya kronik maruziyeti yeterince yansıtamayabileceği; olası laboratuvar kontaminasyonu ve Bisfenol A maruziyeti ile DEHB arasındaki nedensellik ilişkisinin belirlenebilmesi açısından örneklemimizin görece küçük olması sayılabilir.

Çalışmamız, erişkin DEHB hastalarında Bisfenol A düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması ve Bisfenol A’nın bilişsel işlevlere ve işlevsellığe etkisinin değerlendirilmesi

açısından bir ilk olma özelliğine sahiptir. Çalışmamızın, erişkin DEHB hastalarında Endokrin Bozucu Kimyasal maruziyetlerinin bilişsel işlevler ve işlevsellik alanlarına etkisi ile beraber değerlendirilmesi ve Endokrin Bozucu Kimyasal Madde maruziyetlerinin başta DEHB olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluktaki etkilerinin belirlenmesi açısından gelecek çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 s.
2. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. Haziran 2003;2(2):104-13.
3. Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*. Kasım 2005;9(2):384-91.
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 1472 s.
5. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, vd. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. Nisan 2006;163(4):716-23.
6. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. Ocak 2013;54(1):3-16.
7. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, vd. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 01 Haziran 2005;57(11):1313-23.
8. Brikell I, Kuja-Halkola R, Larsson H. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Eylül 2015;168(6):406-13.
9. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*. 2007;96(9):1269-74.
10. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. 16 Ocak 2017;19(1):1.
11. Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 01 Mart 2020;21(1):127-47.
12. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies*. 01 Eylül 2017;340(9):403-5.
13. Fendoğlu BY, Koçer-Gümüşel B, Erkekoğlu P. Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış. 39(1):14.
14. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sciences*. 15 Ocak 2016;145:265-73.
15. Gore AC, Dickerson SM. Endocrine Disruptors and The Developing Brain. *Colloquium Series on The Developing Brain*. 10 Mayıs 2012;3(1):1-114.

16. Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM, vd. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environmental Research*. 01 Ekim 2013;126:43-50.
17. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem*. 01 Eylül 2010;398(1):571-6.
18. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 01 Eylül 2011;214(5):339-47.
19. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 01 Ağustos 2007;24(2):139-77.
20. Richter CA, Taylor JA, Ruhlen RL, Welshons WV, vom Saal FS. Estradiol and Bisphenol A Stimulate Androgen Receptor and Estrogen Receptor Gene Expression in Fetal Mouse Prostate Mesenchyme Cells. *Environ Health Perspect*. Haziran 2007;115(6):902-8.
21. McCaffrey KA, Jones B, Mabrey N, Weiss B, Swan SH, Patisaul HB. Sex specific impact of perinatal bisphenol A (BPA) exposure over a range of orally administered doses on rat hypothalamic sexual differentiation. *Neurotoxicology*. Mayıs 2013;36:55-62.
22. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, vd. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology*. 01 Ağustos 2007;24(2):131-8.
23. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. Haziran 2010;64(6):432-9.
24. Hajsan T, Leranth C. Bisphenol A interferes with synaptic remodeling. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 01 Ekim 2010;31(4):519-30.
25. Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, vd. Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. *Environmental Research*. 01 Ekim 2016;150:112-8.
26. Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, vd. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(8):890-9.
27. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, vd. Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. *Pediatrics*. 01 Kasım 2011;128(5):873-82.
28. Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, vd. Prenatal Bisphenol A Exposure and Child Behavior in an Inner-City Cohort. *Environmental Health Perspectives*. Ağustos 2012;120(8):1190-4.

29. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, vd. Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. *Environmental Health Perspectives*. Aralık 2009;117(12):1945-52.
30. Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, vd. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *NeuroToxicology*. 01 Mart 2011;32(2):261-7.
31. Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, vd. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. *Environmental Research*. 01 Ekim 2015;142:739-45.
32. Findlay L, Kohen D. Bisphenol A and child and youth behaviour: Canadian Health Measures Survey 2007 to 2011. *Health reports*. 19 Ağustos 2015;26:3-9.
33. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 01 Şubat 2014;48(2):209-25.
34. Kenar ANİ, Herken H. Erişkinde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. *Special Topics*. :7.
35. Doğan S. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2012;5(1):29-34.
36. Wender PH. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder In Adults. *Psychiatric Clinics of North America*. 01 Aralık 1998;21(4):761-74.
37. Wasserstein J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *Journal of Clinical Psychology*. 2005;61(5):535-47.
38. Karamustafaloğlu KO, editör. Temel ve klinik psikiyatri. Sıhhiye, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. 1159 s.
39. Barkley RA, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord*. 01 Kasım 2012;16(8):623-30.
40. Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review*. 2001;6(2):66-73.
41. Leahy LG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Historical Review (1775 to Present). *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. Eylül 2017;55(9):10-6.
42. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2(4):241-55.
43. Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, Lynch RL, Bax A, Redwine ST, vd. ADHD Diagnosis and Treatment Guidelines: A Historical Perspective. *Pediatrics*. 01 Ekim 2019;144(4):e20191682.

44. Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *European Psychiatry*. 01 Ağustos 2004;19(5):303-6.
45. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902;1008-12, 1077-82.
46. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 01 Mart 2010;2(1):75-116.
47. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:235-66.
48. Shorter E, Shorter HC in the H of M and P of PE. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. Oxford University Press, USA; 2005. 351 s.
49. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *AJP*. Kasım 1937;94(3):577-85.
50. Conners CK. Attention-deficit/hyperactivity disorder—historical development and overview. *Journal of Attention Disorders*. 2000;3:173-91.
51. Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord*. Haziran 2011;3(2):69-75.
52. Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *The Journal of Pediatrics*. 01 Nisan 1957;50(4):463-74.
53. Burks HF. The Hyperkinetic Child. *Exceptional Children*. 01 Eylül 1960;27(1):18-26.
54. Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *N Y State J Med*. 01 Ağustos 1960;60:2379-85.
55. Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. *Bull Menninger Clin*. Mart 1968;32(2):102-14.
56. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II*. 2nd ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1968. 119 s.
57. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III*. 3rd ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1980. 494 s.
58. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed., rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987. 567 s.
59. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4. ed., 7. print. Washington, DC; 1998. 886 s.

60. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943 s.
61. Köroğlu E. DSM - IV - TR tanı ölçütleri başvuru elkitabı. Göz.geç.çev. 2.bs. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2005.
62. Özasan TU, Bılaç Ö. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Epidemiyolojisi. Special Topics. :5.
63. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. Haziran 2007;164(6):942-8.
64. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry. Mart 2009;194(3):204-11.
65. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. Neurotherapeutics. Temmuz 2012;9(3):490-9.
66. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, vd. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. Mayıs 2007;190:402-9.
67. Özdemiroğlu Alyanak F, Yargıç İ, Oflaz S. Genel Psikiyatri Polikliniğinde Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı ve Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğuna Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. npa. 15 Eylül 2011;48(3):1-1.
68. Belirgan DS. Genel Psikiyatri Polikliniği ve Bir Aile Danışmanlık Merkezine İlk Kez Başvuran Olgularda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'na Eşlik Eden I. Eksen Psikiyatrik Bozukluk Yaygınlığının Araştırılması.
69. Dağıstan DAA. Konya E Tipi Kapalı Cezaevinde Kalan Mahkumlarda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Yaygınlığı ve Suç Tekrarı İle İlişkisi. 2014.
70. Doğan S. Üniversite Öğrencilerinde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Belirti Sıklığı Ve Belirti Düzeyi İle İlişkili Gelişimsel, Akademik Ve Psikolojik Etmenler. 2008;8.
71. Öztürk Ö. Üniversite Öğrencilerinde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Yaygınlığı, Eştanı Ve Riskli Sağlık Davranışlarının Değerlendirilmesi.
72. Tamam L, Tuğlu C, Karatas G, Ozcan S. Adult attention-deficit hyperactivity disorder in patients with bipolar I disorder in remission: Preliminary study. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2006;60(4):480-5.
73. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc. 01 Ekim 2008;258(7):385-93.

74. Epözdemir A. Major Depresyonu Olan Olgularda İntihar Girişimi İle Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi.
75. Magnin E, Maurs C. Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Revue Neurologique*. Temmuz 2017;173(7-8):506-15.
76. Anbarasan D, Kitchin M, Adler LA. Screening for Adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep*. 23 Ekim 2020;22(12):72.
77. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *AJP*. Mayıs 2000;157(5):816-8.
78. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in Adults: What the Science Says. Guilford Press; 2010. 513 s.
79. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, vd. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 01 Ocak 2009;65(1):46-54.
80. Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD Symptoms, Subtypes, and Comorbid Disorders in Clinically Referred Adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. Kasım 2009;70(11):1557-62.
81. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arztebl Int*. 03 Mart 2017;114(9):149-59.
82. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 19 Mart 2016;387(10024):1240-50.
83. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*. 01 Haziran 2005;57(11):1215-20.
84. Semerci B, Aksoy UM, editörler. Erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. 1. Baskı: Nisan 2018, Ankara. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. 350 s. (Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Çalışma birimleri dizisi).
85. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Eylül 2006;256 Suppl 1:i26-31.
86. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*. Kasım 2008;13(11):977-84.
87. Demirkol DME. Erişkin Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu ve Duygudurum Bozuklukları. *Special Topics*.
88. Fischer AG, Bau CHD, Grevet EH, Salgado CAI, Victor MM, Kalil KLS, vd. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res*. Aralık 2007;41(12):991-6.

89. Bron TI, Bijlenga D, Verduijn J, Penninx BWJH, Beekman ATF, Kooij JJS. Prevalence of ADHD symptoms across clinical stages of major depressive disorder. *J Affect Disord.* Haziran 2016;197:29-35.
90. Goodman D. Adult ADHD and Comorbid Depressive Disorders: Diagnostic Challenges and Treatment Options. *CNS Spectrums.* Temmuz 2009;14(S6):5-7.
91. Brus MJ, Solanto MV, Goldberg JF. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians. *J Psychiatr Pract.* Kasım 2014;20(6):428-37.
92. Semerci DB. Erişkin Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğunda Anksiyete ve Tik Bozuklukları Birlikteliği. *Special Topics.*
93. McAweeney M, Rogers NL, Huddleston C, Moore D, Gentile JP. Symptom prevalence of ADHD in a community residential substance abuse treatment program. *J Atten Disord.* Mayıs 2010;13(6):601-8.
94. Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol.* Temmuz 2009;13(4):299-304.
95. Z L, Sh C, Ly Z, L G, J W. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry research.* 30 Eylül 2014;219(1).
96. Gao Q, Liu L, Qian Q, Wang Y. Advances in molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder in China. *Shanghai Arch Psychiatry.* Ağustos 2014;26(4):194-206.
97. Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W, vd. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* Mart 2015;20(3):289-97.
98. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Kasım 2000;39(11):1432-7.
99. Herken DH. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisinde Çevresel ve Genetik Etmenler. *Special Topics.* :6.
100. Ellis LC, Berg-Nielsen TS, Lydersen S, Wichstrøm L. Smoking during pregnancy and psychiatric disorders in preschoolers. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Kasım 2012;21(11):635-44.
101. Kovess V, Keyes KM, Hamilton A, Pez O, Bitfoi A, Koç C, vd. Maternal smoking and offspring inattention and hyperactivity: results from a cross-national European survey. *European child & adolescent psychiatry.* Ağustos 2015;24(8):919.
102. Palmer RHC, Bidwell LC, Heath AC, Brick LA, Madden PAF, Knopik VS. Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Offspring Externalizing Problems: Contextual Effects in a Sample of Female Twins. *Behav Genet.* Mayıs 2016;46(3):403-15.

103. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, vd. Maternal Smoking and Hyperactivity in 8-Year-Old Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Temmuz 2003;42(7):826-33.
104. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, vd. Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Offspring. *AJP*. Kasım 2003;160(11):1985-9.
105. Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, McGough J, Makris S, Schantz S. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicology and Teratology*. 01 Temmuz 2014;44:30-45.
106. Skoglund C, Chen Q, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. Ocak 2014;55(1):61-8.
107. Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P, vd. Smoking in Pregnancy and Child ADHD. *Pediatrics*. Şubat 2017;139(2):e20162509.
108. Gül H, Öncü Çetinkaya B. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisinde Çevresel Etkenler. *Psikiyatriye Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry*. 30 Haziran 2018;10(2):138-75.
109. Max W, Sung HY, Shi Y. Attention deficit hyperactivity disorder among children exposed to secondhand smoke: A logistic regression analysis of secondary data. *International Journal of Nursing Studies*. 01 Haziran 2013;50(6):797-806.
110. Fagnano M, Conn KM, Halterman JS. Environmental Tobacco Smoke and Behaviors of Inner-City Children With Asthma. *Ambul Pediatr*. 2008;8(5):288-93.
111. Hamer M, Ford T, Stamatakis E, Dockray S, Batty GD. Objectively measured secondhand smoke exposure and mental health in children: evidence from the Scottish Health Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Nisan 2011;165(4):326-31.
112. Huang A, Wu K, Cai Z, Lin Y, Zhang X, Huang Y. Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res*. Ocak 2021;28(2):1370-80.
113. Huizink AC, Mulder EJJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24-41.
114. Mattson SN, Riley EP. Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ-matched controls. *Alcohol Clin Exp Res*. Şubat 2000;24(2):226-31.
115. Chiodo LM, da Costa DE, Hannigan JH, Covington CY, Sokol RJ, Janisse J, vd. The Impact of Maternal Age on the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Attention. *Alcohol Clin Exp Res*. Ekim 2010;34(10):1813-21.

116. Streissguth AP, Barr HM, Olson HC, Sampson PD, Bookstein FL, Burgess DM. Drinking During Pregnancy Decreases Word Attack and Arithmetic Scores on Standardized Tests: Adolescent Data From a Population-Based Prospective Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1994;18(2):248-54.
117. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-Control Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Maternal Smoking, Alcohol Use, and Drug Use During Pregnancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Nisan 2002;41(4):378-85.
118. Knopik VS, Sparrow EP, Madden PAF, Bucholz KK, Hudziak JJ, Reich W, vd. Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med*. Mayıs 2005;35(5):625-35.
119. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PAF, vd. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med*. Ekim 2006;36(10):1461-71.
120. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, vd. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. Haziran 2003;160(6):1028-40.
121. Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa AJ, Kaakinen M, Moilanen I, Henriksen TB, vd. Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. *J Child Psychol Psychiatry*. Eylül 2009;50(9):1073-83.
122. Bada HS, Bann CM, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, LaGasse L, vd. Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: Relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(1):78-87.
123. Bada HS, Bann CM, Whitaker TM, Bauer CR, Shankaran S, LaGasse L, vd. Protective Factors Can Mitigate Behavior Problems After Prenatal Cocaine and Other Drug Exposures. *Pediatrics*. Aralık 2012;130(6):e1479.
124. Ornoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicology Letters*. 11 Nisan 2003;140-141:171-81.
125. Herranz GS. Children Born to Heroin-Addicted Mothers: What's the Outcome 25 Years Later? *J Addict Res Ther* [Internet]. 2014 [a.yer 29 Kasım 2022];05(02). Erişim adresi: <https://www.omicsonline.org/open-access/children-born-to-heroinaddicted-mothers-whats-the-outcome-years-later-2155-6105-1000180.php?aid=25615>
126. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, vd. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. Haziran 2015;20(6):727-34.

127. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatrics*. 01 Nisan 2014;168(4):313-20.
128. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr*. 01 Ekim 2016;170(10):964-70.
129. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. Ocak 2014;133(1):e14-22.
130. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 01 Mart 2012;71(5):474-81.
131. Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, vd. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics*. Eylül 2013;132(3):e630-636.
132. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 14 Ağustos 2002;288(6):728-37.
133. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, vd. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. Ocak 2018;141(1):e20171645.
134. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Aralık 2004;158(12):1113-5.
135. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, vd. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Ağustos 2005;15(4):628-36.
136. Spahis S, Vanasse M, Bélanger SA, Ghadirian P, Grenier E, Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1-2):47-53.
137. Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res*. Haziran 1997;10(2):143-8.
138. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, vd. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. 2007;370:8.
139. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and

- synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Ocak 2012;51(1):86-97.e8.
140. Myhre O, Låg M, Villanger GD, Oftedal B, Øvrevik J, Holme JA, vd. Early life exposure to air pollution particulate matter (PM) as risk factor for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Need for novel strategies for mechanisms and causalities. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Eylül 2018;354:196-214.
141. Perera FP, Wheelock K, Wang Y, Tang D, Margolis AE, Badia G, vd. Combined effects of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and material hardship on child ADHD behavior problems. *Environmental Research*. Ocak 2018;160:506-13.
142. Davis AN, Carlo G, Gulseven Z, Palermo F, Lin CH, Nagel SC, vd. Exposure to environmental toxicants and young children's cognitive and social development. *Rev Environ Health*. 26 Mart 2019;34(1):35-56.
143. Jurewicz J, Polańska K, Hanke W. Exposure to widespread environmental toxicants and children's cognitive development and behavioral problems. *Int J Occup Med Environ Health*. Nisan 2013;26(2):185-204.
144. Gamli İS, Tamam L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Klinik Biyokimya. *Special Topics*. :9.
145. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to Environmental Toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in U.S. Children. *Environmental Health Perspectives*. Aralık 2006;114(12):1904-9.
146. Nigg JT, Nikolas M, Mark Kottner G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(1):58-65.
147. Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, vd. Case–Control Study of Blood Lead Levels and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Chinese Children. *Environmental Health Perspectives*. Ekim 2008;116(10):1401-6.
148. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, vd. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: A report of the children's health and environment research (CHEER). *NeuroToxicology*. 01 Ocak 2009;30(1):31-6.
149. Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, vd. Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicology and Teratology*. 01 Eylül 2007;29(5):538-46.
150. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, vd. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: Performance and questionnaire data☆, ☆☆☆Study approval: This study has been reviewed and approved by the Ethics

Committee of the "Romanian College of Physicians". Environmental Research. 01 Temmuz 2010;110(5):476-83.

151. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, vd. Low Blood Lead Levels Associated with Clinically Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mediated by Weak Cognitive Control. Biological Psychiatry. Şubat 2008;63(3):325-31.
152. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. Environ Res. Ekim 2013;126:105-10.
153. Reuben A, Caspi A, Belsky DW, Broadbent J, Harrington H, Sugden K, vd. Association of Childhood Blood Lead Levels With Cognitive Function and Socioeconomic Status at Age 38 Years and With IQ Change and Socioeconomic Mobility Between Childhood and Adulthood. JAMA. 28 Mart 2017;317(12):1244-51.
154. Goel A, Aschner M. The Effect of Lead Exposure on Autism Development. IJMS. 06 Şubat 2021;22(4):1637.
155. Yousef S, Adem A, Zoubeidi T, Kosanovic M, Mabrouk AA, Eapen V. Attention deficit hyperactivity disorder and environmental toxic metal exposure in the United Arab Emirates. J Trop Pediatr. Aralık 2011;57(6):457-60.
156. Farias AC, Cunha A, Benko CR, McCracken JT, Costa MT, Farias LG, vd. Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. J Child Adolesc Psychopharmacol. Nisan 2010;20(2):113-8.
157. Tsai CS, Chou WJ, Lee SY, Lee MJ, Chou MC, Wang LJ. Phthalates, Para-Hydroxybenzoic Acids, Bisphenol-A, and Gonadal Hormones' Effects on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Toxics. 13 Ağustos 2020;8(3):57.
158. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? Arch Dis Child. Mart 2012;97(3):260-5.
159. Lifford KJ, Harold GT, Thapar A. Parent-child relationships and ADHD symptoms: a longitudinal analysis. J Abnorm Child Psychol. Şubat 2008;36(2):285-96.
160. Rutter M, Kreppner J, Croft C, Murin M, Colvert E, Beckett C, vd. Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism. J Child Psychol Psychiatry. Aralık 2007;48(12):1200-7.
161. Rutter M, Beckett C, Castle J, Colvert E, Kreppner J, Mehta M, vd. Effects of profound early institutional deprivation: An overview of findings from a UK longitudinal study of Romanian adoptees. European Journal of Developmental Psychology. 01 Eylül 2007;4(3):332-50.
162. O'Connor TG, Rutter M. Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Haziran 2000;39(6):703-12.

163. Kennedy M, Kreppner J, Knights N, Kumsta R, Maughan B, Golm D, vd. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry*. Ekim 2016;57(10):1113-25.
164. Floet AMW, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev*. Şubat 2010;31(2):56-69.
165. Yadav SK, Bhat AA, Hashem S, Nisar S, Kamal M, Syed N, vd. Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 05 Haziran 2021;11:349.
166. Ünal DD, Uluğ DB. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Special Topics*. :9.
167. Connor DF. Preschool Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review of Prevalence, Diagnosis, Neurobiology, and Stimulant Treatment. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. Şubat 2002;23(0):S1.
168. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*. 01 Eylül 2012;16(5):422-33.
169. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. Aralık 2009;57(7-8):579-89.
170. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 01 Haziran 2005;57(11):1385-90.
171. Ma CL, Arnsten AFT, Li BM. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical $\alpha 2$ -adrenoceptors in monkeys. *Biological Psychiatry*. 15 Ocak 2005;57(2):192-5.
172. Russell VA. Overview of Animal Models of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Current Protocols in Neuroscience*. 2011;54(1):9.35.1-9.35.25.
173. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, vd. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 01 Ocak 2009;10(4-2):355-65.
174. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. Ekim 2006;47(10):1051-62.
175. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 08 Şubat 2020;395(10222):450-62.
176. Ünal DD, Uluğ DB. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Special Topics*. :9.

177. Süren S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Beyin Görüntüleme. Special Topics. :5.
178. Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A Four-Step Approach for Developing Diagnostic Tests in Psychiatry: EEG in ADHD as a Test Case. JNP. Kasım 2005;17(4):455-64.
179. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A Decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. J Atten Disord. 01 Temmuz 2013;17(5):374-83.
180. Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M, Heaven PCL. Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin Neurophysiol. Ocak 2011;122(1):73-80.
181. Barth B, Mayer-Carius K, Strehl U, Wyckoff SN, Haeussinger FB, Fallgatter AJ, vd. A randomized-controlled neurofeedback trial in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Sci Rep. 19 Ağustos 2021;11:16873.
182. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. Neuropediatrics. Ekim 2020;51(5):315-35.
183. Szuromi B, Czobor P, Komlósi S, Bitter I. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Psychol Med. Temmuz 2011;41(7):1529-38.
184. König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, vd. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. Clin Transl Gastroenterol. Ekim 2016;7(10):e196.
185. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. Eylül 2005;2(9):416-22.
186. Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G, vd. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(6):1077-85.
187. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, Sharkey KA, Wee Yong V. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. Brain. Temmuz 2018;141(7):1900-16.
188. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. Brain, Behavior, and Immunity. 01 Kasım 2017;66:9-17.
189. Gkougka D, Mitropoulos K, Tzanakaki G, Panagouli E, Psaltopoulou T, Thomaidis L, vd. Gut microbiome and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. Pediatr Res. Aralık 2022;92(6):1507-19.
190. Jiang H yin, Zhou Y yue, Zhou G ling, Li Y chuan, Yuan J, Li X he, vd. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. Behavioural Brain Research. 16 Temmuz 2018;347:408-13.

191. Tengeler AC, Dam SA, Wiesmann M, Naaijen J, van Bodegom M, Belzer C, vd. Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice. *Microbiome*. 01 Nisan 2020;8:44.
192. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 22 Nisan 2021;12:673708.
193. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. Şubat 2020;134:104621.
194. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 29 Nisan 2019;20(9):2115.
195. Shirvani-Rad S, Ejtahed HS, Ettehad Marvasti F, Taghavi M, Sharifi F, Arzaghi SM, vd. The Role of Gut Microbiota-Brain Axis in Pathophysiology of ADHD: A Systematic Review. *J Atten Disord*. 01 Kasım 2022;26(13):1698-710.
196. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 01 Eylül 2017;26(9):1081-92.
197. Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 16 Ocak 2021;13(1):249.
198. Richarte V, Sánchez-Mora C, Corrales M, Fadeuilhe C, Vilar-Ribó L, Arribas L, vd. Gut microbiota signature in treatment-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 08 Temmuz 2021;11(1):382.
199. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM, vd. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 01 Eylül 2017;12(9):e0183509.
200. Eicher TP, Mohajeri MH. Overlapping Mechanisms of Action of Brain-Active Bacteria and Bacterial Metabolites in the Pathogenesis of Common Brain Diseases. *Nutrients*. 27 Haziran 2022;14(13):2661.
201. Soltysova M, Tomova A, Ostatnikova D. Gut Microbiota Profiles in Children and Adolescents with Psychiatric Disorders. *Microorganisms*. 11 Ekim 2022;10(10):2009.
202. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. Aralık 2021;78(12):1-12.
203. Balaguer-Trias J, Deepika D, Schuhmacher M, Kumar V. Impact of Contaminants on Microbiota: Linking the Gut–Brain Axis with Neurotoxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 26 Ocak 2022;19(3):1368.
204. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. *Nutrients*. 21 Nisan 2020;12(4):1158.

205. Singh S, Sharma P, Pal N, Kumawat M, Shubham S, Sarma DK, vd. Impact of Environmental Pollutants on Gut Microbiome and Mental Health via the Gut–Brain Axis. *Microorganisms*. 19 Temmuz 2022;10(7):1457.
206. Lai KP, Chung YT, Li R, Wan HT, Wong CKC. Bisphenol A alters gut microbiome: Comparative metagenomics analysis. *Environmental Pollution*. 01 Kasım 2016;218:923-30.
207. Feng D, Zhang H, Jiang X, Zou J, Li Q, Mai H, vd. Bisphenol A exposure induces gut microbiota dysbiosis and consequent activation of gut-liver axis leading to hepatic steatosis in CD-1 mice. *Environmental Pollution*. 01 Ekim 2020;265:114880.
208. Ni Y, Hu L, Yang S, Ni L, Ma L, Zhao Y, vd. Bisphenol A impairs cognitive function and 5-HT metabolism in adult male mice by modulating the microbiota-gut-brain axis. *Chemosphere*. 01 Kasım 2021;282:130952.
209. DeLuca JA, Allred KF, Menon R, Riordan R, Weeks BR, Jayaraman A, vd. Bisphenol-A alters microbiota metabolites derived from aromatic amino acids and worsens disease activity during colitis. *Exp Biol Med (Maywood)*. Haziran 2018;243(10):864-75.
210. Liu R, Cai D, Li X, Liu B, Chen J, Jiang X, vd. Effects of Bisphenol A on reproductive toxicity and gut microbiota dysbiosis in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 01 Temmuz 2022;239:113623.
211. Javurek AB, Spollen WG, Johnson SA, Bivens NJ, Bromert KH, Givan SA, vd. Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut Microbes*. 13 Eylül 2016;7(6):471-85.
212. Aguilera M, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A. Endobolome, a New Concept for Determining the Influence of Microbiota Disrupting Chemicals (MDC) in Relation to Specific Endocrine Pathogenesis. *Front Microbiol*. 30 Kasım 2020;11:578007.
213. Liu R, Liu B, Tian L, Jiang X, Li X, Cai D, vd. Exposure to Bisphenol A Caused Hepatotoxicity and Intestinal Flora Disorder in Rats. *Int J Mol Sci*. 21 Temmuz 2022;23(14):8042.
214. Sakurai T, Gamo NJ. Cognitive functions associated with developing prefrontal cortex during adolescence and developmental neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis*. Kasım 2019;131:104322.
215. Robbins TW. Cross-species studies of cognition relevant to drug discovery: a translational approach. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(19):3191-9.
216. Onandia-Hinchado I, Pardo-Palenzuela N, Diaz-Orueta U. Cognitive characterization of adult attention deficit hyperactivity disorder by domains: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)*. Temmuz 2021;128(7):893-937.
217. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. Temmuz 2004;18(3):485-503.

218. Schoechlin C, Engel RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol*. Ağustos 2005;20(6):727-44.
219. Woods SP, Lovejoy DW, Ball JD. Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol*. Şubat 2002;16(1):12-34.
220. Skodzik T, Holling H, Pedersen A. Long-Term Memory Performance in Adult ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 01 Şubat 2017;21(4):267-83.
221. Tucha L, Tucha O, Laufkötter R, Walitza S, Klein HE, Lange KW. Neuropsychological assessment of attention in adults with different subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(2):269-78.
222. Kiliç BG, Sener S, Koçkar AI, Karakaş S. Multicomponent attention deficits in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. Nisan 2007;61(2):142-8.
223. Blair C. Educating Executive Function. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. Ocak 2017;8(1-2):10.1002/wcs.1403.
224. Yazici KU, Perçinel İ. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Yürütücü İşlevler. *Special Topics*.
225. Welsh MC, Pennington BF. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*. 01 Ocak 1988;4(3):199-230.
226. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. Ocak 1996;37(1):51-87.
227. Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*. Ağustos 2005;35(8):1097-108.
228. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. Ocak 1997;121(1):65-94.
229. Silverstein MJ, Faraone SV, Leon TL, Biederman J, Spencer TJ, Adler LA. The Relationship Between Executive Function Deficits and DSM-5-Defined ADHD Symptoms. *J Atten Disord*. Ocak 2020;24(1):41-51.
230. Butzbach M, Fuermaier ABM, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Tucha L, Tucha O. Basic processes as foundations of cognitive impairment in adult ADHD. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(10):1347-62.
231. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry*. 01 Haziran 2005;57(11):1336-46.

232. Pazvantoğlu O. Erişkin Dönem Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler ve Nöropsikolojik Testler. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2012;5(1):35-40.
233. Kenar A, Herken H. Neuropsychologic functions and soft neurologic signs in adult ADHD. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2014;15(4):318.
234. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 12 Nisan 2017;8:557.
235. Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, editörler. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children [İnternet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2015 [a.yer 22 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www.cambridge.org/core/books/attentiondeficit-hyperactivity-disorder-in-adults-and-children/635949FBAFEABCFC892A033F573BFB4D>
236. Zalsman G, Shilton T. Adult ADHD: A new disease? *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(2):70-6.
237. Young JL, Goodman DW. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Management, and Treatment in the DSM-5 Era. *Prim Care Companion CNS Disord*. 17 Kasım 2016;18(6).
238. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [İnternet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [a.yer 18 Aralık 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/>
239. Diİlbaz DN, Kaya UDH, Kaya DÖB. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunda Psikososyal Tedaviler, Transmanyetik Uyarım ve Nörofeedback. *Special Topics*.
240. Saraçoğlu GV, Doğan DDS. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Tedavi Edilmezse Ne Olur? *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2012;5(1):94-8.
241. Slama R, Vernet C, Nassan FL, Hauser R, Philippat C. Characterizing the effect of endocrine disruptors on human health: The role of epidemiological cohorts. *Comptes Rendus Biologies*. 01 Eylül 2017;340(9):421-31.
242. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, vd. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. Eylül 2012;153(9):4097-110.
243. Aksan A, Özdemir A. Endokrin Bozucular. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 21 Kasım 2016;3(2):1-1.
244. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, vd. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 01 Haziran 2009;30(4):293-342.
245. Iughetti L, Lucaccioni L, Street ME, Bernasconi S. Clinical expression of endocrine disruptors in children. *Current Opinion in Pediatrics*. Ağustos 2020;32(4):554.

246. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *Int J Mol Sci*. 20 Mayıs 2022;23(10):5710.
247. Gore AC. Endocrine-Disrupting Chemicals. *JAMA Intern Med*. 01 Kasım 2016;176(11):1705-6.
248. Bouchard P. Endocrine-disrupting chemicals, a multifaceted danger. *Comptes Rendus Biologies*. 01 Eylül 2017;340(9):401-2.
249. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep*. 2017;6(1):18-27.
250. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2020;232:57-78.
251. Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 01 Mayıs 2021;161:103330.
252. Yaglova NV, Yaglov VV. Endocrine Disruptors as a New Etiologic Factor of Bone Tissue Diseases (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(2):84-94.
253. Raja GL, Subhashree KD, Kantayya KE. In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological disorders in adult life. *Environmental Research*. 01 Ocak 2022;203:111829.
254. de Cock M, Maas YGH, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatrica*. 2012;101(8):811-8.
255. Welch C, Mulligan K. Does Bisphenol A Confer Risk of Neurodevelopmental Disorders? What We Have Learned from Developmental Neurotoxicity Studies in Animal Models. *Int J Mol Sci*. 07 Mart 2022;23(5):2894.
256. Solleiro-Villavicencio H, Flores LYC, Rebolledo-Solleiro D. Impact of BPA on behavior, neurodevelopment and neurodegeneration. *FBL*. 01 Ekim 2020;26(2):363-400.
257. Usman A, Ahmad M. From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere*. 01 Eylül 2016;158:131-42.
258. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*. Aralık 2013;42:132-55.
259. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J Endocrinol*. Haziran 2017;233(3):R109-29.
260. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 21 Eylül 2006;226(2):79-89.

261. Murata M, Kang JH. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*. 01 Ocak 2018;36(1):311-27.
262. Durmaz E, Giray BK. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. 2013;
263. EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal*. 2010;8(9):1829.
264. Yalcin EB, Kulkarni SR, Slitt AL, King R. Bisphenol A sulfonation is impaired in metabolic and liver disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 01 Şubat 2016;292:75-84.
265. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, vd. Temporal Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations in Men and Women. *Environmental Health Perspectives*. Şubat 2008;116(2):173-8.
266. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*. 01 Haziran 2006;147(6):s56-69.
267. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, vd. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*. 01 Ağustos 2007;24(2):178-98.
268. Mustieles V, Pérez-Lobato R, Olea N, Fernández MF. Bisphenol A: Human exposure and neurobehavior. *NeuroToxicology*. Temmuz 2015;49:174-84.
269. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, vd. The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocr J*. Ağustos 2002;49(4):465-71.
270. Andersen HR, Andersson AM, Arnold SF, Autrup H, Barfoed M, Beresford NA, vd. Comparison of Short-Term Estrogenicity Tests for Identification of Hormone-Disrupting Chemicals. *Environ Health Perspect*. Şubat 1999;107(Suppl 1):89-108.
271. Viñas R, Jeng YJ, Watson CS. Non-Genomic Effects of Xenoestrogen Mixtures. *Int J Environ Res Public Health*. Ağustos 2012;9(8):2694-714.
272. Déchaud H, Ravard C, Claustrat F, de la Perrière AB, Pugeat M. Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG)1. *Steroids*. 01 Mayıs 1999;64(5):328-34.
273. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, vd. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Kasım 2002;87(11):5185-90.
274. Nishizawa H, Imanishi S, Manabe N. Effects of Exposure *In Utero* to Bisphenol A on the Expression of Aryl Hydrocarbon Receptor, Related Factors, and Xenobiotic

- Metabolizing Enzymes in Murine Embryos. *Journal of Reproduction and Development*. 2005;51(5):593-605.
275. Bonefeld-Jørgensen Eva C., Long M, Hofmeister MV, Vinggaard AM. Endocrine-Disrupting Potential of Bisphenol A, Bisphenol A Dimethacrylate, 4-n-Nonylphenol, and 4-n-Octylphenol in Vitro: New Data and a Brief Review. *Environmental Health Perspectives*. Aralık 2007;115(Suppl 1):69-76.
 276. Prasanth GK, Divya LM, Sadasivan C. Bisphenol-A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. *Journal of Applied Toxicology*. 2010;30(8):769-74.
 277. Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *Int J Obes (Lond)*. Temmuz 2013;37(7):999-1005.
 278. Pereira-Fernandes A, Demaegdt H, Vandermeiren K, Hectors TLM, Jorens PG, Blust R, vd. Evaluation of a Screening System for Obesogenic Compounds: Screening of Endocrine Disrupting Compounds and Evaluation of the PPAR Dependency of the Effect. *PLoS One*. 14 Ekim 2013;8(10):e77481.
 279. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reproductive Toxicology*. 01 Nisan 2007;23(3):297-307.
 280. Susiarjo M, Sasson I, Mesaros C, Bartolomei MS. Bisphenol A Exposure Disrupts Genomic Imprinting in the Mouse. *PLOS Genetics*. 04 Nisan 2013;9(4):e1003401.
 281. Kundaković M, Gudsruk K, Franks B, Madrid İ, L.Miller R, P.Perera F, vd. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 11 Haziran 2013;110(24):9956-61.
 282. Warita K, Mitsunashi T, Ohta K ichi, Suzuki S, Hoshi N, Miki T, vd. Gene expression of epigenetic regulatory factors related to primary silencing mechanism is less susceptible to lower doses of bisphenol A in embryonic hypothalamic cells. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2013;38(2):285-9.
 283. Leranath C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 16 Eylül 2008;105(37):14187-91.
 284. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranath C. The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis. *Environmental Health Perspectives*. Haziran 2005;113(6):675-9.
 285. Elsworth JD, Jentsch JD, VandeVoort CA, Roth RH, Jr DER, Leranath C. Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates. *NeuroToxicology*. 01 Mart 2013;35:113-20.

286. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, vd. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the US: 2009-2017. *Pediatrics*. Ekim 2019;144(4):e20190811.
287. Stevens HE, Smith KM, Rash BG, Vaccarino FM. Neural Stem Cell Regulation, Fibroblast Growth Factors, and the Developmental Origins of Neuropsychiatric Disorders. *Front Neurosci*. 01 Eylül 2010;4:59.
288. Ernst C. Proliferation and Differentiation Deficits are a Major Convergence Point for Neurodevelopmental Disorders. *Trends in Neurosciences*. 01 Mayıs 2016;39(5):290-9.
289. Santoro A, Chianese R, Troisi J, Richards S, Nori SL, Fasano S, vd. Neuro-toxic and Reproductive Effects of BPA. *CN*. 12 Kasım 2019;17(12):1109-32.
290. Huang M, Li Y, Wu K, Hao S, Cai Q, Zhou Z jun, vd. Effects of environmental chemicals on the proliferation and differentiation of neural stem cells. *Environmental Toxicology*. 2019;34(12):1285-91.
291. Gill S, Kumara VMR. Comparative Neurodevelopment Effects of Bisphenol A and Bisphenol F on Rat Fetal Neural Stem Cell Models. *Cells*. 02 Nisan 2021;10(4):793.
292. Dong P, Ye G, Tu X, Luo Y, Cui W, Ma Y, vd. Roles of $ERR\alpha$ and $TGF-\beta$ signaling in stemness enhancement induced by 1 μ M bisphenol A exposure via human neural stem cells. *Exp Ther Med*. Şubat 2022;23(2):164.
293. Fujiwara Y, Miyazaki W, Koibuchi N, Katoh T. The Effects of Low-Dose Bisphenol A and Bisphenol F on Neural Differentiation of a Fetal Brain-Derived Neural Progenitor Cell Line. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 09 Şubat 2018;9:24.
294. Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Ray RS, Mishra VN, vd. Inhibitory Effects of Bisphenol-A on Neural Stem Cells Proliferation and Differentiation in the Rat Brain Are Dependent on Wnt/ β -Catenin Pathway. *Mol Neurobiol*. 01 Aralık 2015;52(3):1735-57.
295. Kinch CD, Ibhazehiebo K, Jeong JH, Habibi HR, Kurrasch DM. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 03 Şubat 2015;112(5):1475-80.
296. Nguyen U, Tinsley B, Sen Y, Stein J, Palacios Y, Ceballos A, vd. Exposure to bisphenol A differentially impacts neurodevelopment and behavior in *Drosophila melanogaster* from distinct genetic backgrounds. *Neurotoxicology*. Ocak 2021;82:146-57.
297. Welch C, Johnson E, Tupikova A, Anderson J, Tinsley B, Newman J, vd. Bisphenol a affects neurodevelopmental gene expression, cognitive function, and neuromuscular synaptic morphology in *Drosophila melanogaster*. *Neurotoxicology*. Mart 2022;89:67-78.
298. Morrice JR, Gregory-Evans CY, Shaw CA. Modeling Environmentally-Induced Motor Neuron Degeneration in Zebrafish. *Sci Rep*. 20 Mart 2018;8(1):4890.

299. Wang X, Dong Q, Chen Y, Jiang H, Xiao Q, Wang Y, vd. Bisphenol A affects axonal growth, musculature and motor behavior in developing zebrafish. *Aquat Toxicol.* 15 Ekim 2013;142-143:104-13.
300. Xu X, Lu Y, Zhang G, Chen L, Tian D, Shen X, vd. Bisphenol A promotes dendritic morphogenesis of hippocampal neurons through estrogen receptor-mediated ERK1/2 signal pathway. *Chemosphere.* Şubat 2014;96:129-37.
301. Xu X, Xie L, Hong X, Ruan Q, Lu H, Zhang Q, vd. Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere.* Mayıs 2013;91(8):1073-81.
302. Yin Z, Hua L, Chen L, Hu D, Li J, An Z, vd. Bisphenol-A exposure induced neurotoxicity and associated with synapse and cytoskeleton in Neuro-2a cells. *Toxicol In Vitro.* Eylül 2020;67:104911.
303. Liang X, Yin N, Liang S, Yang R, Liu S, Lu Y, vd. Bisphenol A and several derivatives exert neural toxicity in human neuron-like cells by decreasing neurite length. *Food Chem Toxicol.* Ocak 2020;135:111015.
304. Stuchlik A. Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:106.
305. Washbourne P. Synapse assembly and neurodevelopmental disorders. *Neuropsychopharmacology.* Ocak 2015;40(1):4-15.
306. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 01 Mart 2012;4(3):a009886.
307. Demeneix BA. Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J.* 2019;8(6):283-92.
308. Gore A. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *HJ.* 15 Ocak 2010;9(1):16-27.
309. Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *Int J Med Sci.* 2015;12(12):926-36.
310. Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neuroscience Research.* 01 Mart 2003;45(3):345-56.
311. Negri-Cesi P. Bisphenol A Interaction With Brain Development and Functions. *Dose Response.* 17 Haziran 2015;13(2):1559325815590394.
312. Johnson SA, Javurek AB, Painter MS, Ellersieck MR, Welsh TH, Camacho L, vd. Effects of Developmental Exposure to Bisphenol A on Spatial Navigational Learning and Memory in Rats: A CLARITY-BPA Study. *Horm Behav.* Nisan 2016;80:139-48.

313. Jašarević E, Williams SA, Vandas GM, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, vd. Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Horm Behav.* Ocak 2013;63(1):180-9.
314. Wu D, Wu F, Lin R, Meng Y, Wei W, Sun Q, vd. Impairment of learning and memory induced by perinatal exposure to BPA is associated with ER α -mediated alterations of synaptic plasticity and PKC/ERK/CREB signaling pathway in offspring rats. *Brain Research Bulletin.* 01 Ağustos 2020;161:43-54.
315. Diaz Weinstein S, Villafane JJ, Juliano N, Bowman RE. Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. *Brain Research.* Eylül 2013;1529:56-65.
316. Bakoyiannis I, Kitraki E, Stamatakis A. Endocrine-disrupting chemicals and behaviour: A high risk to take? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* Eylül 2021;35(5):101517.
317. Chen F, Zhou L, Bai Y, Zhou R, Chen L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety- and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A. *J Biomed Res.* Mayıs 2015;29(3):250-8.
318. Fujimoto T, Kubo K, Nishikawa Y, Aou S. Postnatal exposure to low-dose bisphenol A influences various emotional conditions. *J Toxicol Sci.* 2013;38(4):539-46.
319. Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ER β agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. *Horm Behav.* Nisan 2008;53(4):580-8.
320. Bowman RE, Luine V, Diaz Weinstein S, Khandaker H, DeWolf S, Frankfurt M. Bisphenol-A exposure during adolescence leads to enduring alterations in cognition and dendritic spine density in adult male and female rats. *Horm Behav.* Mart 2015;69:89-97.
321. Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessì-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.* Haziran 2002;110(Suppl 3):409-14.
322. Nesan D, Sewell LC, Kurrasch DM. Opening the black box of endocrine disruption of brain development: Lessons from the characterization of Bisphenol A. *Hormones and Behavior.* Mayıs 2018;101:50-8.
323. Saili KS, Corvi MM, Weber DN, Patel AU, Das SR, Przybyla J, vd. Neurodevelopmental low-dose bisphenol A exposure leads to early life-stage hyperactivity and learning deficits in adult zebrafish. *Toxicology.* 27 Ocak 2012;291(1):83-92.
324. Anderson OS, Peterson KE, Sanchez BN, Zhang Z, Mancuso P, Dolinoy DC. Perinatal bisphenol A exposure promotes hyperactivity, lean body composition, and hormonal responses across the murine life course. *The FASEB Journal.* 2013;27(4):1784-92.

325. Zhou R, Bai Y, Yang R, Zhu Y, Chi X, Li L, vd. Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology*. 01 Nisan 2011;60(5):789-98.
326. Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(5):558-66.
327. Evans SF, Kobrosly RW, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, Weiss B, vd. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *NeuroToxicology*. Aralık 2014;45:91-9.
328. Perera F, Nolte ELR, Wang Y, Margolis AE, Calafat AM, Wang S, vd. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age. *Environmental Research*. Kasım 2016;151:195-202.
329. Casas M, Forns J, Martínez D, Avella-García C, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, vd. Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA-Sabadell cohort. *Environmental Research*. 01 Ekim 2015;142:671-9.
330. Stacy SL, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Yolton K, Lanphear BP, vd. Early life bisphenol A exposure and neurobehavior at 8 years of age: Identifying windows of heightened vulnerability. *Environment International*. Ekim 2017;107:258-65.
331. Li F, Yang F, Li DK, Tian Y, Miao M, Zhang Y, vd. Prenatal bisphenol A exposure, fetal thyroid hormones and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years: A prospective cohort study. *Science of The Total Environment*. Haziran 2020;722:137887.
332. Lin CC, Chien CJ, Tsai MS, Hsieh CJ, Hsieh WS, Chen PC. Prenatal phenolic compounds exposure and neurobehavioral development at 2 and 7years of age. *Sci Total Environ*. 15 Aralık 2017;605-606:801-10.
333. Jensen TK, Mustieles V, Bleses D, Frederiksen H, Trecca F, Schoeters G, vd. Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environmental Research*. Mart 2019;170:398-405.
334. Minatoya M, Itoh S, Yamazaki K, Araki A, Miyashita C, Tamura N, vd. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and behavioral problems in children at preschool age: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med*. Aralık 2018;23(1):43.
335. Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C, vd. Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. *Environ Health*. 15 Ekim 2019;18:85.
336. Nakiwala D, Peyre H, Heude B, Bernard JY, Béranger R, Slama R, vd. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. *Environ Health*. 20 Şubat 2018;17(1):17.

337. Rodríguez-Carrillo A, Mustieles V, Pérez-Lobato R, Molina-Molina JM, Reina-Pérez I, Vela-Soria F, vd. Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: Is BPA predominantly related to behavior? *NeuroToxicology*. 01 Eylül 2019;74:162-71.
338. Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, vd. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *NeuroToxicology*. Mart 2016;53:12-9.
339. Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, vd. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J Child Psychol Psychiatr*. Ağustos 2013;54(8):890-9.
340. Stein TP, Schluter MD, Steer RA, Guo L, Ming X. Bisphenol A Exposure in Children With Autism Spectrum Disorders: Bisphenol A and autism. *Autism Research*. Haziran 2015;8(3):272-83.
341. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, vd. Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A Concentrations in Children With Autism Spectrum Disorder: The Role of Endocrine Disruptors in Autism Etiopathogenesis. *J Child Neurol*. Nisan 2016;31(5):629-35.
342. Öztop D, Demirci E, Özmen S, Kondolot M, Kardaş F, per hüseyin. May BPA and phthalates have a role in etiopathogenesis of ADHD? *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2017;1.
343. Li Y, Zhang H, Kuang H, Fan R, Cha C, Li G, vd. Relationship between bisphenol A exposure and attention-deficit/ hyperactivity disorder: A case-control study for primary school children in Guangzhou, China. *Environmental Pollution*. Nisan 2018;235:141-9.
344. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. SCID-5-CV: Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders: clinician version. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2016. 95 s.
345. Elbir M, Alp Topbas O, Bayad S, Kocabas T, Topak OZ, Cetin S, vd. Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2019;
346. Kooij J, Francken M. Diagnostic interview for ADHD in adults 2.0 (DIVA 2.0). Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment. 2010:33-99.
347. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. Haziran 1993;150(6):885-90.
348. Oncü B, Olmez S, Sentürk V. Validity and reliability of the Turkish version of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Turk Psikiyatri Derg*. 2005;16(4):252-9.
349. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. Haziran 1996;11 Suppl 3:89-95.

350. Coles T, Coon C, DeMuro C, McLeod L, Gnanasakthy A. Psychometric evaluation of the Sheehan Disability Scale in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 31 Aralık 2014;10:887-95.
351. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643-62.
352. Karakaş S, Bakar EE, Dinçer ED. Nöropsikolojik testlerin yetişkinler için araştırma ve geliştirme çalışmaları BİLNOT Bataryası-yetişkin. 3. bsk. Konya: Eğitim Yayınevi; 2013. 617 s.
353. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal Ş, Ulusoy T, Yüceyurt Ulusoy İ, Alkan S. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;2(2):75-88.
354. Burke DM, Light LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. *Psychological Bulletin*. 1981;90:513-46.
355. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2006. xvii, 1216 s. (A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed).
356. MacLeod CM. The Stroop task: The “gold standard” of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General*. 1992;121:12-4.
357. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*. 1991;109:163-203.
358. Glaser WR, Glaser MO. Context effects in stroop-like word and picture processing. *J Exp Psychol Gen*. Mart 1989;118(1):13-42.
359. Heaton R, Chelune C, Talley J, Kay G, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded. 1993 [a.yer 01 Şubat 2023]; Erişim adresi: <https://www.semanticscholar.org/paper/Wisconsin-Card-Sorting-Test-Manual-%E2%80%93-Revised-and-Heaton-Chelune/e1b21f3fcb495b2aee9c01bf57356f62c665b864>
360. Miles S, Howlett CA, Berryman C, Nedeljkovic M, Moseley GL, Phillipou A. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behav Res*. 01 Ekim 2021;53(5):2083-91.
361. Kopp B, Lange F, Steinke A. The Reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in Clinical Practice. *Assessment*. Ocak 2021;28(1):248-63.
362. Nyhus E, Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain and Cognition*. 01 Aralık 2009;71(3):437-51.

363. Kocatürk BK, Eşizoğlu A, Aksaray G, Akarsu FÖ, Musmul A. Relationship Suicide, Cognitive Functions, and Depression in Patients with Schizophrenia. *Noro Psikiyatr Ars.* Haziran 2015;52(2):169-73.
364. Tanabe MK, Whitaker AM, O’Callaghan ET, Murray J, Houskamp BM. Intellectual Ability as a Predictor of Performance on the Wisconsin Card-Sorting Test. *Applied Neuropsychology: Child.* 02 Ekim 2014;3(4):275-83.
365. Bahçivan Saydam R, Ayvaşık HB, Alyanak B. Executive Functioning in Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* Aralık 2015;52(4):386-92.
366. Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. *Clinical Psychology Review.* 01 Ağustos 2015;40:15-27.
367. Volkow ND, Swanson JM. Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med.* 14 Kasım 2013;369(20):1935-44.
368. Küpper T, Haavik J, Drexler H, Ramos-Quiroga JA, Wermelskirchen D, Prutz C, vd. The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *Int Arch Occup Environ Health.* 01 Kasım 2012;85(8):837-47.
369. Biederman J, Faraone SV. The Effects of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Employment and Household Income. *MedGenMed.* 19 Temmuz 2006;8(3):12.
370. Braaten EB, Beiderman J, Monuteaux MC, Mick E, Calhoun E, Cattan G, vd. Revisiting the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *Biological Psychiatry.* 01 Ocak 2003;53(1):93-9.
371. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, vd. Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Patterns of Comorbidity in Probands and Relatives in Psychiatrically and Pediatrally Referred Samples. *Archives of General Psychiatry.* 01 Eylül 1992;49(9):728-38.
372. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Steingard R, Tsuang MT. Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* Şubat 1991;148(2):251-6.
373. Chronis AM, Lahey BB, Pelham WE, Kipp HL, Baumann BL, Lee SS. Psychopathology and substance abuse in parents of young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Aralık 2003;42(12):1424-32.
374. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del’Homme M, Lynn DE, vd. Psychiatric Comorbidity in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings From Multiplex Families. *AJP.* Eylül 2005;162(9):1621-7.
375. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: A systematic review. *Social Science & Medicine.* 01 Ağustos 2013;90:24-31.

376. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2014;55(5):436-45.
377. Vaa T. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: A meta-analysis. *Accident Analysis & Prevention*. 01 Ocak 2014;62:415-25.
378. Impey M, Heun R. Completed suicide, ideation and attempt in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):93-102.
379. Balazs J, Keresztesy A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. *World J Psychiatry*. 22 Mart 2017;7(1):44-59.
380. James A, Lai FH, Dahl C. Attention deficit hyperactivity disorder and suicide: a review of possible associations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;110(6):408-15.
381. Huang KL, Wei HT, Hsu JW, Bai YM, Su TP, Li CT, vd. Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*. Nisan 2018;212(4):234-8.
382. Hinshaw SP, Owens EB, Zalecki C, Huggins SP, Montenegro-Nevado AJ, Schrodek E, vd. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. *J Consult Clin Psychol*. Aralık 2012;80(6):1041-51.
383. Meza JI, Owens EB, Hinshaw SP. Response Inhibition, Peer Preference and Victimization, and Self-Harm: Longitudinal Associations in Young Adult Women with and without ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. Şubat 2016;44(2):323-34.
384. O'Grady SM, Hinshaw SP. Long-term outcomes of females with ADHD: increased risk for self-harm. *Br J Psychiatry*. Ocak 2021;218(1):4-6.
385. Taylor MR, Boden JM, Rucklidge JJ. The relationship between ADHD symptomatology and self-harm, suicidal ideation, and suicidal behaviours in adults: a pilot study. *Atten Defic Hyperact Disord*. Aralık 2014;6(4):303-12.
386. Mulraney M, Zendarski N, Coghill D. Suicidality and Self-harm in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Subsyndromal ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Eylül 2021;60(9):1049-1051.e3.
387. Meszaros G, Horvath LO, Balazs J. Self-injury and externalizing pathology: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 03 Mayıs 2017;17:160.
388. Hurtig T, Taanila A, Moilanen I, Nordström T, Ebeling H. Suicidal and self-harm behaviour associated with adolescent attention deficit hyperactivity disorder-a study in the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nord J Psychiatry*. Ekim 2012;66(5):320-8.
389. Stickley A, Koyanagi A, Takahashi H, Ruchkin V, Inoue Y, Kamio Y. Attention-deficit/hyperactivity disorder and physical multimorbidity: A population-based study. *Eur Psychiatry*. Eylül 2017;45:227-34.

390. Fasmer OB, Halmøy A, Oedegaard KJ, Haavik J. Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with migraine headaches. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Aralık 2011;261(8):595-602.
391. Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *J Atten Disord*. Şubat 2018;22(3):203-28.
392. Semeijn EJ, Sandra Kooij JJ, Comijs HC, Michielsen M, Deeg DJH, Beekman ATF. Attention-deficit/hyperactivity disorder, physical health, and lifestyle in older adults. *J Am Geriatr Soc*. Haziran 2013;61(6):882-7.
393. Spencer TJ, Faraone SV, Tarko L, McDermott K, Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Adverse Health Outcomes in Adults. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. Ekim 2014;202(10):725.
394. Ng JWL, Kwan R, Cheok CCS. Clinical and Functional Outcomes in Young Adult Males With ADHD. *J Atten Disord*. 01 Nisan 2017;21(6):465-74.
395. Akel Bilgiç H, Gürel ŞC, Ayhan Y, Karahan S, Karakaya İ, Babaoğlu M, vd. Relationship Between Alcohol Dependence and Neuropeptide Y (NPY) Gene Promoter Polymorphisms in A Turkish Sample. *Turk Psikiyatri Derg*. 2020;31(4):232-8.
396. Demirbaş H. Substance and Alcohol use in Young Adults in Turkey as Indicated by the CAGE Questionnaire and Drinking Frequency. *Noro Psikiyatr Ars*. Mart 2015;52(1):29-35.
397. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, vd. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 01 Eylül 2015;136(3):e599-608.
398. Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15 Mart 2022;13:860110.
399. Kim KM, Choi YJ, Lim MH, Ha M, Kwon HJ. Parental age at childbirth and risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Journal of Psychiatric Research*. 01 Aralık 2020;131:180-6.
400. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, vd. Parental Age and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Haziran 2015;54(6):487-494.e1.
401. Hvolgaard Mikkelsen S, Olsen J, Bech BH, Obel C. Parental age and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *International Journal of Epidemiology*. 01 Nisan 2017;46(2):409-20.
402. Gabis L, Raz R, Kesner-Baruch Y. Paternal Age in Autism Spectrum Disorders and ADHD. *Pediatric Neurology*. 01 Ekim 2010;43(4):300-2.

403. Karlsdotter K, Bushe C, Hakkaart L, Sobanski E, Kan CC, Lebrech J, vd. Burden of illness and health care resource utilization in adult psychiatric outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe. *Current Medical Research and Opinion*. 01 Eylül 2016;32(9):1547-56.
404. Szybiak A, Rutkowska A, Wilczewska K, Wasik A, Namieśnik J, Rachoń D. Daily diet containing canned products significantly increases serum concentrations of endocrine disruptor bisphenol A in young women. *Pol Arch Intern Med*. 28 Nisan 2017;127(4):278-80.
405. Yenigül NN, Dilbaz S, Dilbaz B, Kaplanoğlu İ, Güçel F, Aldemir O, vd. The effect of plastic bottled water consumption on outcomes of ICSI cycles undertaken for unexplained infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 01 Temmuz 2021;43(1):91-9.
406. Ribeiro-Varandas E, Viegas W, Sofia Pereira H, Delgado M. Bisphenol A at concentrations found in human serum induces aneugenic effects in endothelial cells. *Mutat Res*. 18 Şubat 2013;751(1):27-33.
407. Gao C, He H, Qiu W, Zheng Y, Chen Y, Hu S, vd. Oxidative Stress, Endocrine Disturbance, and Immune Interference in Humans Showed Relationships to Serum Bisphenol Concentrations in a Dense Industrial Area. *Environ Sci Technol*. 02 Şubat 2021;55(3):1953-63.
408. Zhuang W, Wu K, Wang Y, Zhu H, Deng Z, Peng L, vd. Association of serum bisphenol-A concentration and male reproductive function among exposed workers. *Arch Environ Contam Toxicol*. Ocak 2015;68(1):38-45.
409. Chu PL, Lin CY, Sung FC, Su TC. Apoptotic microparticles mediate the association between bisphenol A and subclinical atherosclerosis in a young population: A population-based study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 01 Kasım 2021;224:112663.
410. Lin CY, Shen FY, Lian GW, Chien KL, Sung FC, Chen PC, vd. Association between levels of serum bisphenol A, a potentially harmful chemical in plastic containers, and carotid artery intima-media thickness in adolescents and young adults. *Atherosclerosis*. Ağustos 2015;241(2):657-63.
411. Bi J, Wang F, Wei Y, Zhang Y, Jia C, He J, vd. Association of serum bisphenol A levels with incident overweight and obesity risk and the mediating effect of adiponectin. *Chemosphere*. 01 Aralık 2022;308:136287.
412. Nie H, Wang F, Zhang Y, Zhang S, Han X, Zhang X, vd. Associations of serum bisphenol A levels with incident chronic kidney disease risk. *Science of The Total Environment*. 01 Haziran 2021;771:145401.
413. Jędrzejuk D, Kuliczowska-Płaksej J, Milewicz A, Wilczewska K, Namieśnik J, Rutkowska A. Bisphenol A levels are negatively correlated with serum vitamin D-binding protein and sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Pol Arch Intern Med*. 28 Şubat 2019;129(2):133-6.

414. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Arrebola JP, Vela F, Díaz C, Chirlaque MD, vd. Bisphenol-A in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort in Spain: Levels at recruitment and associated dietary factors. *Environ Res. Mart* 2020;182:109012.
415. Wang F, Zhang Y, Zhang S, Han X, Wei Y, Guo H, vd. Combined effects of bisphenol A and diabetes genetic risk score on incident type 2 diabetes: A nested case-control study. *Environmental Pollution*. 15 Ağustos 2022;307:119581.
416. Xiong Q, Liu X, Shen Y, Yu P, Chen S, Hu J, vd. Elevated Serum Bisphenol A Level in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Int J Environ Res Public Health*. Mayıs 2015;12(5):5329-37.
417. La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, vd. Exposure to Endocrine Disruptors and Nuclear Receptors Gene Expression in Infertile and Fertile Men from Italian Areas with Different Environmental Features. *Int J Environ Res Public Health*. Ekim 2015;12(10):12426-45.
418. Feng MJ, Wu XQ, Li J, Ding L, Wang ZQ, Shen Y, vd. Relationship between daily exposure to bisphenol A and male sexual function-a study from the reproductive center. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 10 Haziran 2018;39(6):836-40.
419. Aekplakorn W, Chailurkit L or, Ongphiphadhanakul B. Relationship of serum bisphenol A with diabetes in the Thai population, National Health Examination Survey IV, 2009 在泰国人群中血清双酚丙烷与糖尿病的关系 · 2009年第4次全国健康调查研究. *Journal of Diabetes*. 2015;7(2):240-9.
420. Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, vd. Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome – is there an association? *Environmental Pollution*. 01 Mart 2021;272:115962.
421. Hu J, Yang S, Wang Y, Goswami R, Peng C, Gao R, vd. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study. *Acta Diabetol*. Aralık 2015;52(6):1135-41.
422. Hu J, Wang Y, Xiang X, Peng C, Gao R, Goswami R, vd. Serum bisphenol A as a predictor of chronic kidney disease progression in primary hypertension: a 6-year prospective study. *J Hypertens*. Şubat 2016;34(2):332-7.
423. Hu J, Peng C, Li J, Gao R, Zhang A, Ma L, vd. Serum Bisphenol A is an independent risk factor of hyperuricemia: A 6-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. Şubat 2019;48(4):644-8.
424. Song S, Duan Y, Zhang T, Zhang B, Zhao Z, Bai X, vd. Serum concentrations of bisphenol A and its alternatives in elderly population living around e-waste recycling facilities in China: Associations with fasting blood glucose. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 01 Mart 2019;169:822-8.
425. Caserta D, Ciardo F, Bordi G, Guerranti C, Fanello E, Perra G, vd. Correlation of Endocrine Disrupting Chemicals Serum Levels and White Blood Cells Gene Expression of

- Nuclear Receptors in a Population of Infertile Women. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:510703.
426. Yang J, Wang H, Du H, Xu L, Liu S, Yi J, vd. Serum Bisphenol A, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: a prospective study. *Environ Sci Pollut Res.* 01 Mart 2021;28(10):12546-54.
 427. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, Mityk W, vd. Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? *Int J Endocrinol.* 2015;2015:973154.
 428. Bloom MS, Kim D, vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, vd. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Eylül 2011;96(3):672-677.e2.
 429. Fu X, He J, Zheng D, Yang X, Wang P, Tuo F, vd. Association of endocrine disrupting chemicals levels in serum, environmental risk factors, and hepatic function among 5- to 14-year-old children. *Toxicology.* 15 Ocak 2022;465:153011.
 430. Unal ER, Lynn T, Neidich J, Salazar D, Goetzel L, Baatz JE, vd. Racial disparity in maternal and fetal-cord bisphenol A concentrations. *J Perinatol.* Kasım 2012;32(11):844-50.
 431. Soundararajan A, Prabu P, Mohan V, Gibert Y, Balasubramanyam M. Novel insights of elevated systemic levels of bisphenol-A (BPA) linked to poor glycemic control, accelerated cellular senescence and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 01 Ağustos 2019;458(1):171-83.
 432. Poormoosavi SM, Behmanesh MA, Janati S, Najafzadehvarzi H. Level of Bisphenol A in Follicular Fluid and Serum and Oocyte Morphology in Patients Undergoing IVF Treatment. *J Family Reprod Health.* Eylül 2019;13(3):154-9.
 433. Eker F, Gungunes A, Durmaz S, Kisa U, Celik ZR. Nonfunctional adrenal incidentalomas may be related to bisphenol-A. *Endocrine.* Şubat 2021;71(2):459-66.
 434. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum Bisphenol A Concentrations Showed Gender Differences, Possibly Linked to Androgen Levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 15 Şubat 2002;291(1):76-8.
 435. Olsén L, Lampa E, Birkholz DA, Lind L, Lind PM. Circulating levels of bisphenol A (BPA) and phthalates in an elderly population in Sweden, based on the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS). *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 01 Ocak 2012;75:242-8.
 436. Aycicegi-Dinn A, Derwent-Ozbek S, Yazgan Y, Bicer D, Dinn WM. Neurocognitive correlates of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Atten Defic Hyperact Disord.* Mart 2011;3(1):41-52.
 437. Kenar ANİ, Herken H. Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda silik nörolojik belirtiler ve nöropsikolojik işlev düzeyleri. [Neuropsychologic functions and soft neurologic signs in adult ADHD.]. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2014;15:318-27.

438. Rapport LJ, Van Voorhis A, Tzelepis A, Friedman SR. Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. Clin Neuropsychol. Aralık 2001;15(4):479-91.
439. Ölmez Ş, Öncü Çetinkaya B. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan erişkinlerde nöropsikolojik bulgular. Türk Psikiyatri Dergisi. 2004;15(1):41-6.
440. Dobson-Patterson R, O’Gorman JG, Chan RCK, Shum DHK. ADHD subtypes and neuropsychological performance in an adult sample. Res Dev Disabil. Ağustos 2016;55:55-63.
441. Riccio CA, Wolfe M, Davis B, Romine C, George C, Lee D. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: manifestation in adulthood. Arch Clin Neuropsychol. Mart 2005;20(2):249-69.
442. Dige N, Wik G. Adult attention deficit hyperactivity disorder identified by neuropsychological testing. Int J Neurosci. Şubat 2005;115(2):169-83.
443. Johnson DE, Epstein JN, Waid LR, Latham PK, Voronin KE, Anton RF. Neuropsychological performance deficits in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Arch Clin Neuropsychol. Ağustos 2001;16(6):587-604.
444. Karakaş S, Kurt M, Irak M, Erzenin Ö. WİSCONSİN KART EŞLEME TESTİ VE STROOP TESTİ TBAG FORMU: ÖLÇÜLEN ÖZELLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ. 3P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi [Internet]. 1999 [a.yer 20 Şubat 2023];7(3). Erişim adresi: <https://avesis.sdu.edu.tr/yayin/c9cb8998-b8c4-4499-b1be-501723c80519/wisconsin-kart-esleme-testi-ve-stroop-testi-tbag-formu-olculen-ozellikler-acisindan-karsilastirmali-analiz>
445. Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, vd. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. Psychiatry Research. 01 Ocak 2019;271:510-5.
446. Kutlu DG. BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA AKTİGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLEN UYKU ÖZELLİKLERİ VE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ. 2019.
447. Mackin RS, Horner MD. Relationship of the Wender Utah Rating Scale to objective measures of attention. Comprehensive Psychiatry. 01 Kasım 2005;46(6):468-71.
448. Wodushek TR, Neumann CS. Inhibitory capacity in adults with symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Arch Clin Neuropsychol. Nisan 2003;18(3):317-30.
449. Murphy KR, Adler LA. Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 3:12-7.

EK-1. Etik Kurul Onayı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 63 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atutipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADE/SOYADI		Dr. Öğr. Üyesi Fatma TUYGAR OKUTUCU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Bisfenol A (BPA) Düzeyleri ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 09 Karar No: 72	Tarih: 30.12.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruda dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesi ile BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. Sosyodemografik Veri Formu

- İsim: Soyisim:
- Cinsiyet: 1)Erkek 2)Kadın
- Yaş:
- Medeni Hal: 1) Bekar 2)Evli 3) Diğer (boşanmış vs. boşanma var ise sayısı.....)
- Çocuk: 1) Var (sayısı.....) 2) Yok
- Birlikte yaşadığı kişiler: 1)Ailesiyle birlikte 2)Tek başına 3)Arkadaşlarıyla
- Yaşadığı yer: 1)Kent 2)İlçe 3)Kasaba 4)Köy
- Sosyal güvence: 1)Var 2)Yok
- Meslek: 1) Öğrenci 2)Memur 3) Emekli 4) işçi 5) Çalışmıyor
- Aylık gelir : 1) Düşük (<5.500 tl) 2) Orta (5.500-8.500 tl) 3)Yüksek (>8500 tl)
- Eğitim: 1)İlkokul 2) Ortaokul 3) Lise 4)Yüksekokul 5) Üniversite (Eğitim yılı:.....)
- Okuma yazmayı öğrenme zamanı: 1) Okul öncesi 2) İlkokul-1.sınıf 3)İlkokul-2.sınıf 4)İlkokul-3 veya daha sonra
- Sınıfta kalma öyküsü: 1)Var (.....yıl, ... sınıfta) 2) Yok
- Okulda disiplin cezası alma öyküsü? 1)Var Kez 2) Yok
- Adli Olay öyküsü? 1)Var Kez 2) Yok
- Adli olay öyküsü varsa türü?
- Trafik cezası? 1)Var Kez 2) Yok
- Trafik cezası varsa türü?
- trafik cezası aldığında alkol mevcudiyeti? 1)Var 2)Yok
- Ciddi yaralanma ile sonuçlanan kaza öyküsü (trafik kazası vb)? 1)Var Kez 2) Yok
- psikiyatrik sebeplerle acile başvuru? 1)Var 2)Yok
- psikiyatrik sebeple acile başvuru var ise sayısı:
- psikiyatrik olmayan sebeplerle acile başvuru? 1)Var 2)Yok
- psikiyatrik olmayan sebeple acile başvuru var ise sayısı?
- İntihar girişimi: 1) Var 2) Yok
- Kendine zarar verici davranış öyküsü? 1)Var şekilde 2)Yok
- Kötüye kullanım / İstismar/ Travma Öyküsü: 1)Var 2)Yok 3)Bilinmiyor
- (Var ise türünü belirtin) a. Cinsel b.Fiziksel c. Duygusal d.Diğer

-DEHB tanısının konduğu yaş?

-Tedaviye başlama yaşı?

-Aldığı tedavi:

1)Varsa kullanmakta olduğu ilaç ve dozu:

2)Tedavi değişikliği varsa değişiklik zamanı ve nedeni:

-Daha önceden DEHB dışında psikiyatrik tanı öyküsü ? 1) Var..... 2)Yok

-Bilinen başka bir tıbbi hastalık: 1) Var..... 2)Yok

- Sigara kullanımı: 1) Var miktarı gün/yıl/yıl 2) Yok

- Alkol kullanımı: 1) Var miktarı kadeh/gün/yıl 2) Yok

- Uyuşturucu madde kullanımı: 1)Var miktarı..... miktarı...../yıl 2) Yok

- Ailede (1.derece akrabalarda) psikiyatrik bozukluk varlığı: 1) Var 2) Yok

-Anne baba arasında akraba evliliği: 1)Var 2)Yok

-Ailenin kaçınıcı çocuğu:

-Kardeş sayısı:

-Anne baba hayatta mı: 1)her ikisi de hayatta 2)anne hayatta 3)baba hayatta

4)ikisi de hayatta değil

-Annesinin eğitimi: 1)ilkokul 2)ortaokul 3)lise 4)yüksekokul 5)lisans 6)yüksek lisans ve üzeri

-Annesinin mesleği:.....

-Babasının eğitimi: 1)ilkokul 2)ortaokul 3)lise 4)yüksekokul 5)lisans 6)yüksek lisans ve üzeri

-Babasının mesleği:.....

-Doğumunda annenin yaşı:

-Doğumunda babanın yaşı:

-Doğumda komplikasyon: 1)Var 2)Yok

-Zor doğum öyküsü: (Doğumdan hemen sonra ağlamama, mor doğum, mekonyum aspirasyonu, kordon dolanması vb.? 1)Var 2)Yok

-Doğum zamanı: 1) Preterm 2) Term 3) Postterm

-Annede Gestasyonel Diabet öyküsü: 1)Var 2)Yok 3)Bilinmiyor

-Yardımcı üreme tekniği(ĠVF) ile doğmuş olmak: 1)Var 2)Yok

-Annenin gebelikte sigara kullanım öyküsü? 1)Var miktarı tane/gün ay boyunca
2) Yok

-Annenin gebelikte alkol kullanım öyküsü? 1)Var miktarı kadeh/gün ay boyunca
2) Yok

EK-3. Plastik Maruziyeti Ölçeği

1)Aşağıdaki yiyecek ve içecekleri düzenli olarak tüketir misiniz?

- Uzun ömürlü kutu sütü a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Konserve (mısır, balık, bezelye vb) a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastik kutuda yoğurt a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastik kutuda yağ a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastik kutuda sirke a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastik kutuda süt ve ayran a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastiğe sarılı peynir, tavuk, et vb. a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastikte gazozlu içecek a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastik bardakta sıcak içecek (su, çay, meyve çayı, kahve vb) a) Evet b) Hayır c)Bazen
- Plastikte salça a) Evet b) Hayır c) Bazen
- Plastikte turşu a) Evet b) Hayır c) Bazen

2. Aşağıdaki gıdaları plastik kaplarda saklar mısınız?

- Sıcak yemekler a) Evet b) Hayır
- Gıda (sirke, salça, zeytin, süt, meyve vs.) a) Evet b) Hayır

3. Gıdaları buzdolabında plastik kaplarda ve naylon poşetlerde saklar mısınız? a) Evet b) Hayır

4. Plastik tabak, bardak, çatal kaşık vs kullanır mısınız? a) Evet b) Hayır

5. Plastik damacana suyu kullanır mısınız? a) Evet b) Hayır

6. Plastik su ısıtıcısı kullanır mısınız? a) Evet b) Hayır

7. Plastik eldiven kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

8. Plastik dolap vb. ev eşyası kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

9. Plastik masa örtüsü kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

10. Oturduğunuz evde yer döşemeleriniz plastik midir? a) Evet b) Hayır

11. Oturduğunuz evde PVC kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

12. Diş dolgusu, protezi veya kaplaması yaptırdınız mı? a) Evet b) Hayır

13. Mikrodalga fırında plastik kaplarda yiyecek ısıtır mısınız? a) Evet b) Hayır

14. Evde elektrik sobası kullanıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

15. Bulaşık makinesinde plastikleri yıkıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

16. Evde plastik kaplı su boruları bulunuyor mu? a) Evet b) Hayır

17. Sobada plastik yakıyor musunuz? a) Evet b) Hayır

EK-4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (25 maddeli kısa form)

ÇOCUKKEN	Hayır	Hafif	Orta Derecede	Fazla	Çok Fazla
1.Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2.Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım.					
3.Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4.Dikkatsizdim, hayallere daldırdım.					
5.Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6.Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7.Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8.Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9.Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10.Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, <u>isyankar</u> davranırdım.					
11.Kendimi küçük görürdüm.					
12.Alıngandım, buluttan nem kapardım.					
13.Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14.Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15.Düşünmeden hareket ederdim.					
16.Çocuksu davranırdım.					
17.Suçluluk duyardım, yaptıklarına pişman olurdu.					
18.Kontrolümü kaybederdim.					
19.Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20.Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21.Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22.Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA					
23.Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24.Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25.Potansiyelime ulaşamadım.					

EK-5. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

Ad ve soyad: _____
Tarih: _____

SHEEHAN YETİYİTİMİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki şekilde görülen 0'dan 10'a kadar derecelendirilmiş ölçekte, şu anda belirtilen alanların her biri için ne kadar etkilendiğinizi ya da kısıtlandığınızı en iyi tanımlayan sayıyı kutu içine yazınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç Aksatıyor	Hafifçe Aksatıyor			Orta derecede aksatıyor			İleri derecede aksatıyor			Çok şiddetli olarak aksatıyor

İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır.
(0 - 10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız
Ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksatmaktadır?
(0 - 10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumluluklar:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız
ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?
(0 - 10)

STROOP TESTİ TBAG FORMU***KAYIT FORMU**

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi : Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

**Bölüm I: Siyah Basılmış
Renk İsmi Okuma**

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

**Bölüm II: Renkli Basılmış
Renk İsmi Okuma**

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

**Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan
Kelime Rengi Söyleme**

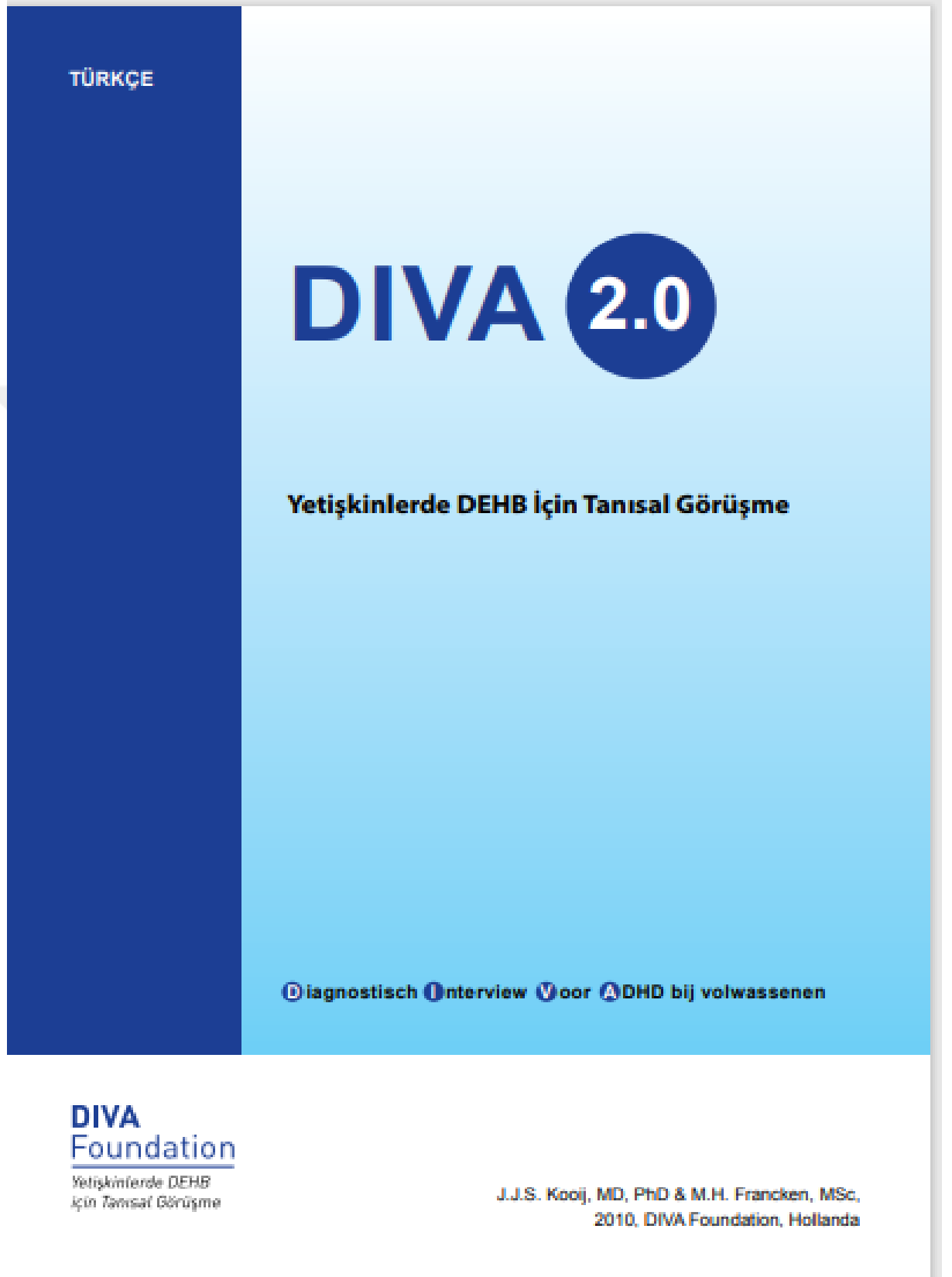
Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

**Bölüm V: Renk İsmi Olan
Kelime Rengi Söyleme**

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

EK-8. DIVA 2.0 (Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme)



Yayınevi Önsözü

Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme (DNA) DNA Foundation, La Hay, Hollanda, Ağustos 2010 yayımdır. Hollandaca'dan Türkçe'ye çevirisi Fred Jansen ve Türkçeden Hollandaca'ya geri çevirisi Antoinette Verburg tarafından Jansen tarafından desteklenerek yapılmıştır. Prof. Dr. Nahit Motavalli Mukaddes (İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı), Doç. Dr. Bedriye Örcü (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı), T.J. Annet Bron (MSc), M. van Bussel (MSc) ve Dr. J.J. Sandra Kooij (MD, PhD), DNA Foundation, gözden geçirmiştir. Mayıs 2013.

Psikiyatri Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000 den çeviren Köroğlu E., Hekimler Yayın Birliği, (Ankara, 2001) ile yeniden basılmıştır.

Bu yayın bizimle derlenmiştir. Ancak zamanla bu yayının bölümlerinde değişiklikler söz konusu olabilir. Bu nedenle bu yayından hiçbir hak kaydedilmez. DNA hakkında daha fazla bilgi almak ve gelecekte yapılacak güncellemeler için www.dnacenter.eu adresini ziyaret ediniz.

Giriş

DSM-IV'e göre Yetişkinlerde DEHB tanısı konulması için, hem çocukluk hem erişkinlik döneminde DEHB belirtilerinin varlığının saptanması gerekmektedir.

Tanı için en temel ölçüt, DEHB belirtilerinin çocukluk döneminde başlaması ve ardından güncel değerlendirme anına kadar temel özelliklerin yaşam boyu kalıcılık göstermesidir. Belirtiler, kişinin yaşamında iki veya daha fazla alana anlamlı düzeyde etkileyen klinik ya da psiko-sosyal bozulmalara eşlik etmelidir¹. Yetişkinlerde DEHB, çocukluk döneminde başlayan ve yaşam boyu süren bir durum olduğu için çocuklukta belirtiler, gidiş ve iylev bozukluğu düzeyinin geçmişi yönelik olarak çocuklukta dikkatli olarak sorgulayan bir görüşmeyle değerlendirilmesi gereklidir. Mümkünse bilgiler hastadan alınmalı ve hastanın çocukluğunu bilen diğer kişilerden (çoğunlukla ana babalar ya da yakın akrabalar) edinilecek bilgilerle desteklenmelidir.

Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme (DNA) DSM-IV ölçütlerine dayanmaktadır ve yetişkinler için geliştirilmiş ilk yapılandırılmış Hollandaca tanı görüşmesidir. DNA, J.J.S. Kooij ve M.H. Francken tarafından geliştirilmiştir ve daha önce geliştirilen yetişkinlerde DEHB için Yan-Yapılandırılmış Görüşmenin devamı niteliğindedir^{2,3}. Çocuklukta ve yetişkin dönemde DEHB için belirlenen 18 ölçütün her birinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak için, görüşmede güncel ve geçmişe yönelik (çocukluk dönemi) davranışlarla ilgili somut ve gerçekçi örnekler sunulmaktadır. Örnekler, ayaktan psikiyatri kliniği (PsyQ) Lahay'da erişkin hastaların klinik uygulamada sıkça yaptığı tanımlamaları dayanmaktadır. Ayrıca belirtilerin günlük hayatta yol açtığı iylev bozukluğunu değerlendirmek için iş ve eğitim, ilişkiler ve aile hayatı, sosyal ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve hobiler, duygular ve benlik imgesi olmak üzere beş ana alanda da somut örnekler verilmektedir.

Geçmişle ilgili bilgilerin başka kaynaklardan da alınması ve aynı zamanda doğrulanabilmesi için DNA yetişkinlerde mümkünse kişinin eşi ve/veya aile üyelerinden birinin varlığında tamamlanmalıdır. DNA görüşmesinin yapılabilmesi için gerekli olan zaman bir ile bir buçuk saat arasındadır.

DNA, DSM-IV çerçevesinde tanı için gerekli olan ana DEHB belirtilerini sorgular ve ilave ek psikiyatrik belirtileri, sendromları ya da bozuklukları sorgular. Ej tamlar, olguların yaklaşık %75'inde olmak üzere çocuklarda ve yetişkinlerde görülmektedir. Bu nedenle sık görülen belirtiler, sendromlar ve bozukluklar için genel bir psikiyatrik değerlendirme yapılması önemlidir. DEHB de en sık görülen bozukluklar anksiyete, depresyon ve bipolar bozukluk, madde kullanımı ve bağımlılığı, uyku bozuklukları ve kişilik bozukluklarıdır. Tüm bu bozuklukların ayarlanması, DEHB'li olan birinin gösterdiği belirtilerin net şekilde anlaşılması için gereklidir. Bu araştırma erişkinlerde 'DEHB belirtileri' nin görülmüne neden olabilecek diğer psikiyatrik bozuklukları deklarmak ve DEHB'nin aynı tanısının yapılması için gereklidir².

DIVA yapılması ile ilgili talimatlar

DIVA, her biri çocukluk ve yetişkinlik dönemine uygulanmak üzere üç bölümden oluşmaktadır:

- Dikkat Eksikliğine yönelik ölçütler (A1)
- Hiperaktivite/Dürtüsellik'e yönelik ölçütler (A2)
- Belirtilerin Başlangıcı ve belirtiler sonucu gelişen İyilev Bozukluğu

DSM-N'deki ilk belirti grubu olan Dikkat Eksikliği (A1) bölümünden başlayın, ardından ikinci belirti grubunu oluşturan Hiperaktivite/Dürtüsellik (A2) ölçütleriyle devam ediniz. Sonuyla 18 ölçütün her birini sorgulayın. Her bir madde için aşağıdaki işlemi uygulayınız:

Önce yetişkinlik dönemini sorgulayın (belirtilerin son altı aydır veya daha uzun süredir mevcut olması), ardından aynı belirtiyi çocukluk dönemi için de sorgulayın (5-12 yaş arasındaki belirtiler)¹⁴. Her soruyu tamamen okuyun ve görüşme yapılan kişiye bu soruyu tanıyıp tanımadığını sorunuz ve örnek vermesini isteyiniz. Hastalar çoğunlukla DIVA'da bulunan örneklerle benzer örnekler verecektir, ki bu durumda belirtinin yanındaki kutucukta belirti var olarak işaretlenebilir. Belirtiler hastaya tanındık gelmezse ya da verilen yanıt sorudaki maddeye uygun olup olmadığı konusunda tereddüt ederseniz, verilmiş olan örneklerin her birini tek tek sorunuz. Sorunlu davranış ya da belirti, yaş ve zeka bakımından benzer akran bir grubuna göre daha sık görülüyorsa ya da daha ciddi bir durum arz ediyor ya da iyilev bozukluğuna yol açıyor, mevcut olarak işaretlenir. Hastanın tanımadığı ya da tanıdığı her örneği işaretleyiniz. Eğer ölçütlere uyan başka örnekler verilirse bundan "diğer" seçeneği altına belirtiniz. Bir ölçütün mevcut olduğuna karar vermek için verilen tüm örneklerin tanınmasına gerek yoktur. Önemli olan araştırmacının her ölçütün karşılanıp karşılanmadığı konusunda net bir karar verebilmesidir.

Her bir ölçüt için partnerin ya da ailenin verilen yanıtı katıp katılmadığını ya da onların ölçüte uygun başka sorun örnekleri verip veremeyeciklerini sorunuz. Partner genellikle yetişkinlik, aile ise (genellikle anababalar ya da daha yaşlı bir akraba) çocukluk dönemi hakkında bilgi verir. Klinisyen en uygun yanıtın ne olduğunu belirlemek için klinik sorgulamasına kullanmalıdır. Verilen yanıtlarda farklılık ve tutarsızlık olması durumunda ana kural, hastanın genellikle en iyi bilgi kaynağı olduğudur².

Partnerden ve aileden alınan bilginin amacı hastadan elde edilen bilgilerin desteklenmesi ve hem güncel hem de çocukluk dönemindeki davranışlar hakkında mümkün olduğunca doğru bilgi elde edilebilmesidir. Başka kaynaklardan alınacak bilgiler özellikle çocukluk dönemi için yararlıdır çünkü çoğu hasta için kendi davranışlarını geniyer

dönük olarak hatırlamak güçtür. Çoğu kişi 10-12 yaşlarından itibaren davranışlarını iyi hatırlayabilir ancak okul öncesi yılları hatırlamakta zorluk çeker.

Ölçütlerin her birinin her iki yaşam evresinde de var olup olmadığı konusunda araştırmacı tüm ilgililerden alınan bilgiler ışığında karar vermelidir. Tamamlayıcı bilgi elde edilemediği takdirde yalnızca hastanın hatırladıklarına dayanarak tanı konur. Okul kameleri, hastanın çocukluk döneminde sınıfta göstermiş olduğu belirtilere dair daha net bir görüş sağlama konusunda yardımcı olabilir ve tanıya destek olarak kullanılabilir. Belirtilerin akranlarına göre daha ciddi ve/veya daha sık görülmesi veya iyilev bozukluğuna yol açması, klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilir.

Belirtilerin başlangıç yaşı ve belirtilere bağlı bozulma

Üçüncü Bölüm olan Başlangıç Yaşı ve belirtilere bağlı bozulma, tanı ölçütlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Hastada belirtilerin hep var olup olmadığını, ve eğer varsa, yedi yaşından önce herhangi bir belirti olup olmadığını araştırın. Belirtiler daha sonraki yıllarda başladysa başlangıç yaşı belirtilir.

Ardından, önce yetişkinlik sonra çocukluk dönemi için iyilev bozukluğunun ortaya çıkabileceği farklı durumlara ilişkin örnekleri sorgulayınız. Lütfen hastaya tanındık gelen örneklerin yanına işaret koyun ve iki ya da daha fazla alanda bozulmaya yol açıp açmadığını belirtiniz. Tanı koyabilmek için iş / eğitim, ilişkiler / aile hayatı, sosyal ilişkiler, boş zaman etkinlikleri / hobiler, doğayla / benlik imgesi gibi alanların en az ikisinde bozulmanın ortaya çıkması ve bu bozukluğun en az orta şiddette olması gereklidir.

Belirtilerin Özetlenmesi ve Puanlama formu

Dikkat Eksikliği (D) ve Hiperaktivite-Dürtüsellik (HD) Belirtilerinin Özeti bölümünde 18 ölçütten hangilerinin yaşamın her iki evresinde de bulunduğunu işaretleyiniz ve hem dikkat eksikliği hem de aşırı hareketlilik/dürtüsellik bölümleri için ölçütleri aynı ayrı toplayınız.

Son olarak Puanlama Formunda, Dikkat Eksikliği (D) ve Hiperaktivite-Dürtüsellik (HD) belirti gruplarında altı ya da daha fazla sayıda ölçütün karşılanıp karşılanmadığını işaretleyiniz. Her bir belirti alanı için belirtilerin yaşam boyu süregelen bir gidiş gösterip göstermediğini, iyilev bozukluğuna yol açıp açmadığını, ve bu iyilev bozukluğunun en az iki durumda kendini gösterip göstermediğini ve belirtilerin başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanıp açıklanamayacağını işaretleyiniz. Ayrıca çoğul kaynaktan edinilen bilgilerin ve olası okul kamelerinin tanıya ne derecede desteklediğini de belirtiniz.

Sonuçta DEHB tanısının konulup konulamayacağını ve hangi alt tipinin (DSM-IV koduyla) geçerli olduğunu belirleyiniz.

Hastaya önceden yapılacak açıklama

Bu görüşme çocukluk ve yetişkinlik döneminde yaşadığınız DEHB belirtilerini sorgulamak için uygulanacaktır. Sorular DSM-IV'te yer alan resmi DEHB ölçütlerine dayanmaktadır. Her bir soruda size bu belirtinin tanidik gelip gelmediğini soracağım. Görüşme sırasında size yardımcı olmak için, çocuklar ve yetişkinlerin DEHB belirtilerine bağlı olarak sıklıkla yaşadıkları sorunları tarif eden örnekler vereceğim. Öncelikle soruları size soracağım, sonra (eğer buradalarsa) aynı soruları eşinize veya aile bireylerinize de yönelteceğim. Eşiniz büyük bir olasılıkla sizi yetişkinlik döneminizden itibaren tanıyor ve ona sorulacak sorular sizi tanıdığınız dönemlerle ilgili olacaktır; ailenizse çocuklukta devranlarınız hakkında daha fazla bilgi sahibidir. DEHB tanısının konabilmesi için yaşamınızın her iki döneminin sorgulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000 den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
2. Diagnostic Interview for ADHD in Adults 2.0 (DIVA 2.0), in Kooij JJS: Adult ADHD. Diagnostic assessment and treatment. Springer, 2012.
3. Kooij JJS, Francken MH: Diagnostisch Interview Voor ADHD (DIVA) bij volwassenen. Çevrimiçi adres www.kenniscentrumadhd.nl/volwassenen.nl, 2007 ve İngilizce olarak Kaynak 2'de yayınlanmıştır.
4. Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Olfendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kooij JJS, Gierinkkel B, Waldman I, Shaffer D: Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(9):1211-21.
5. Barkley RA, Biederman J: Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(9):1204-10.
6. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC: Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 2006; 163(10):1720-9.
7. Kooij JJS, Boonstra AM, Willemsen-Swinkels SHN, Bekker EM, de Noord I, Buitelaar JL: Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report regarding symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adult patients. *J Atten Disord* 2008; 11(4):445-458.

Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000 den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001) izni ile yeniden basılmıştır.

Hasta Adı	
Doğum tarihi	
Cinsiyet	☐ E / ☐ K
Test uygulama tarihi	
Araştırmacı Adı	
Hasta numarası	

Bölüm 1: Dikkat eksikliği belirtileri (DSM-IV A1 ölçütleri)

Yönerge: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 – 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

D1

Ayrıntılara yeterince dikkat etmek konusunda sık sık sorun yaşıyor veya işinizde ya da diğer etkinliklerde sık sık dikkatsizce hatalar yapıyor musunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nazıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Dikkatsizce hatalar yapmak
- ☐ Hata yapmayı engellemek için yavaş çalışmak
- ☐ Talimatları dikkatlice okumamak
- ☐ Ayrıntılı çalışmalar yaparken zorlanmak
- ☐ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ☐ Ayrıntılarda tıkanmak
- ☐ Çok hızlı biçimde çalışmak ve bu nedenle hatalar yapmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Okul ödevlerinde dikkatsizce hatalar yapmak
- ☐ Soruları iyi okumamaktan dolayı hatalar yapmak
- ☐ İyi okumamaktan dolayı soruları yanlış bırakmak
- ☐ Sınav kâğıdının arka kısmını yanlış bırakmak
- ☐ Dikkatsiz çalıştığı için öğretmen tarafından eleştirilmek
- ☐ Ödevlerin yanlırını kontrol etmemek
- ☐ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D2

Verilen görevlerde dikkatinizi sürdürmekte sık sık zorlanıyor musunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Görevlere uzun süre dikkati verememek *
- ☐ Kendi düşünceleri veya çağrışımları nedeniyle dikkatin çok çabuk dağılması
- ☐ Bir filmi sonuna kadar izlemekte veya kitap okumakta zorlanmak *
- ☐ Herhangi bir şeyden çabuk sıkılmak *
- ☐ Konuşulmuş olan konular hakkında sorular sormak
- ☐ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Dikkati okul ödevlerine vermekte güçlük çekmek
- ☐ Dikkati oyunlara vermekte güçlük çekmek *
- ☐ Dikkatin çabuk dağılması
- ☐ Konsantrasyon zorluğu *
- ☐ Dikkatin dağılmasını önlemek için yapılandırmaya gereksinim duymak
- ☐ Etkinliklerden çabuk sıkılmak *
- ☐ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D3

Sizinde doğrudan konuşulurken sık sık sanki dinlemiyormuşsunuz gibi görüyor mu? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ☐ Karşılıklı konuşurken konsantre olmakta zorluk
- ☐ Sonradan, bir konuşmanın ne hakkında olduğunu hatırlamamak
- ☐ Konuşma sırasında konuyu sık sık değiştirmek
- ☐ İnsanların size aklınızın başka yerde olduğunu söylemesi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Anababa/böğretmenlerinin ne söylediğini bilmemek
- ☐ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ☐ Sadece göz teması kurulduğunda ya da ses yükseldiğinde dinlemek
- ☐ Sık sık yeniden hitap etmek gerekmesi
- ☐ Soruların tekrar edilmesinin gerekmesi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D4

Yönergelere (talimatları) uymakta ve işleri bitirmekte sık sık başarısız olur musunuz veya işyerinde sorumluluklarınızı yerine getirmek konusunda başarısız mısınız? Ne çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İşleri tamamlamadan karmam çörmem etmek
- ☐ Yapılan iş yeni olma özelliğini yitirdiğinde bitirmekte güçlük çekmek
- ☐ Görevleri tamamlamak için bir görev teslim tarihine ihtiyaç duymak
- ☐ İdari işleri bitirme güçlüğü
- ☐ Kullanma talimatlarını takip etme güçlüğü
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Yönergelere uyma güçlüğü
- ☐ Birden çok adımdan oluşan görevlerde güçlük çekmek
- ☐ İşleri bitirememek
- ☐ Ev ödevini bitirmemek ya da teslim etmemek
- ☐ Verilen görevleri bitirmek için çok fazla yapılandırmaya gereksinim duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D5

Görev ve etkinlikleri düzenlemekte sık sık güçlük çekiyor musunuz? Ne çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Günlük işleri planlamakta güçlük çekmek
- ☐ Ev ve/veya çalışma alanının dağınık olması
- ☐ Çok sayıda iş için plan yapmak ya da verimli plan yapamamak
- ☐ Sıklıkla aynı saatte farklı işler için ya da farklı kişilere randevu vermek (çiftte randevu)
- ☐ Geç kalmak
- ☐ Ajanda veya günlük kullanarak süreklilik göstermemek
- ☐ Programlara sabit kalma gereksinimi nedeniyle anlık olamamak
- ☐ Zaman mefhumunun yetersiz olması
- ☐ Zaman programları yapmak ama bunları kullanmamak
- ☐ Konuları düzenlemek için başkalarına ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Zamanında hazırlanmakta güçlük çekmek
- ☐ Odamın ya da masanın dağınık olması
- ☐ Kendi başına oynamakta güçlük çekmek
- ☐ İş ya da ev ödevlerinin planlanmasında güçlük çekmek
- ☐ İşleri kaçırmak
- ☐ Geç kalmak
- ☐ Kötü zaman kavramı, zamanı ayarlayamamak
- ☐ Kendi kendine vakit geçirmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D6

Uzun süreli zihinsel çaba gerektiren görevlerden ne kadar kaçır (ya da sevmeyi veya yapmak istemeyi) mısınız? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Öncelikle kolay ya da eğlenceli olan şeyleri yapmak
- ☐ Sıkıcı ya da güç görevleri sıkça ertelemek
- ☐ Teslim tarihini kaçınacak şekilde görevleri ertelemek
- ☐ İdari işler gibi monoton işlerden kaçmak
- ☐ Zihinsel çaba gerektirdiği için okumayı sevmemek
- ☐ Çok konsantrasyon gerektiren işlerden kaçınmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Okul ödevlerinden kaçınmak ya da sevmemek
- ☐ Zihinsel çaba gerektirdiği için az kitap okumak ya da okumak istememek
- ☐ Çok konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınmak
- ☐ Okulda çok konsantrasyon gerektiren konuları sevmemek
- ☐ Sıkıcı ya da zor görevleri sıkça ertelemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D7

Görev ya da etkinlikler için gerekli olan araçları sıkça kaybeder misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Cüzdan, anahtar veya ajanda kaybetmek
- ☐ Sık sık eşyaları olduğu yerde bırakıp, unutmak
- ☐ İş için gerekli evrakları kaybetmek
- ☐ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ☐ Diğer insanların eşyalarını yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ☐ Eşyalarını kaldırırken yanlış yerlere koymak
- ☐ Listeler, telefon numaraları veya notları kaybetmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Ajanda, kalem, beden eğitimi eşyaları veya başka eşyaları kaybetmek
- ☐ Kıyafet, oyuncak veya ev ödevlerini kaybetmek
- ☐ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ☐ Diğer insanların eşyalarını yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ☐ Anababa/Öğretmenin kaybolan eşyalarla ilgili eleştiride bulunması
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

D8

Sık sık dış uyaranlar tarafından dikkatiniz kolayca dağılır mı? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Dış uyaranlara kendini kapatmakta güçlük çekmek
- ☐ Dikkat dağıldıktan sonra yeniden işe odaklanmakta güçlük çekmek
- ☐ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ☐ Başka insanların kendi aralarında konuşmalarını dinleme eğilimi
- ☐ Bilgiyi filtreleme ve/veya seçmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi örnekleri**

- ☐ Sınıftayken sık sık dışarıya bakmak
- ☐ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ☐ Dikkat dağıldıktan sonra tekrar işe dönmekte güçlük çekmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**D9**

Günlük etkinliklerinizde sık sık unutkanlık yaşıyor musunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Randevular ya da başka sorumlulukları unutmak
- ☐ Anahtarları, ajandayı vb. unutmak
- ☐ Randevuların sıkça hatırlatılmasının gerekmesi
- ☐ Unutulan eşyaları almak için eve geri dönmek zorunda kalmak
- ☐ İşleri unutmadığından emin olmak için katı biçimde listeler kullanılması
- ☐ Günlük ajandaya not almayı ya da bakmayı unutmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi örnekleri**

- ☐ Randevular veya yönergeleri unutmak
- ☐ Sıkça hatırlatma yapılmasının gerekmesi
- ☐ Bir görevin yanında ne yapılması gerektiğini unutmak
- ☐ Okul eşyalarını beraberinde götürmeyi unutmak
- ☐ Eşyaları okulda ya da arkadaşların evinde unutmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır**Ek Ölçüt A****Erişkinlik dönemi:**

Yukarıdaki dikkat eksikliği belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıdır ya da onlara kıyasla daha sık yaşıyor musunuz?

☐ Evet / ☐ Hayır**Çocukluk dönemi:**

Yukarıdaki dikkat eksikliği belirtileri sizde akranınız olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı ya da bunları yaptıklarınıza kıyasla daha sık yaşıdınız mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Bölüm 2: Hiperaktivite –dürtüsellik belirtileri (DSM-IV A2 ölçütleri)

Yönerece: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 – 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

H/D 1

Ellerinizi ya da ayaklarınızı sık sık huzursuzca oynatır mısınız veya sandalyenizde sık sık kıpırdanır mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Sabit oturmakta güçlük çekmek
- ☐ Bacakların kırır kırır olması
- ☐ Kalem tıklatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ☐ Tınak yemek veya saçla oynamak
- ☐ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Anababasının sık sık "sensiz otur" ve benzeri söylemleri
- ☐ Bacakların kırır kırır olması
- ☐ Kalem tıklatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ☐ Tınak yemek veya saçla oynamak
- ☐ Sandalyede sakince oturamamak
- ☐ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 2

Oturmanız beklediği durumlarda genellikle ayağa kalkar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Konferans, toplantı, cami vb. yerlere gitmekten kaçınmak
- ☐ Oturmak yerine gezinmeyi tercih etmek
- ☐ Asla uzun süre sakince oturamamak, sürekli hareket halinde olmak
- ☐ Sakince oturma güçlüğünden dolayı gergin olmak
- ☐ Yürümek için bahaneler uydurmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Yemek yerken veya sıfta sık sık ayağa kalkmak
- ☐ Okulda ya da yemeklerde yerinde oturmakta çok güçlük çekmek
- ☐ Oturması gerektiği konusunda uyan almak
- ☐ Biraz yürüyebilme için bahaneler uydurmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 3

Kendinizi sıkça huzursuz hisseder misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İçsel huzursuzluk ya da ajitasyon hissi
- ☐ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak zorunda olduğu hissine sahip olmak
- ☐ Rahatlayıp gevşemek konusunda zorlanmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli koşturmak
- ☐ Mobilyalara tırmak veya koltuklarda zıplamak
- ☐ Ağaçlara tırmak
- ☐ İçsel huzursuzluk hissi
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 4

Boş zamanlarda yaptığınız rahatlatıcı etkinliklerinizle sakin bir şekilde uğraşmakta zorlanır mısınız? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Yürütülen faaliyetler arasında konuşulması uygun olmayan yerlerde konuşmak
- ☐ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ☐ Her türlü durumda sesli olmak
- ☐ Yürütülen faaliyetleri sessiz bir şekilde yapmakta zorlanmak
- ☐ Alçak sesle konuşmakta zorlanmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Oyun oynarken veya sınıfta yüksek sesle konuşmak
- ☐ Televizyon ya da filmleri sessizce izleyememek
- ☐ Daha sessiz ya da sakin olması gerektiği yönünde eleştiri almak
- ☐ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 5

Genellikle hareket halinde misiniz ya da sanki bir "motor takılmış gibi" mi davranıyorsunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak
- ☐ Çok enerjik olmak, sürekli hareket halinde olmak
- ☐ Kendi enerjinizi aşmak
- ☐ İşleri kendi haline bırakmakta zorlanmak, duramamak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Sürekli meşgul olmak
- ☐ Okulda ve evde dikkat çekici bir şekilde aktif olmak
- ☐ Çok enerjik olmak
- ☐ Sürekli hareket halinde olmak, duramamak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 6

Genellikle ajrı mı konuşursunuz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ İnsanları yoracak şekilde konuşmayla meşgul olmak
- ☐ Durmaksızın konuşan biri olarak tanınmak
- ☐ Konuşmayı kesmekte zorlanmak
- ☐ Çok konuşma eğilimi
- ☐ Konuşmalar sırasında başkalarına fırsat vermemek
- ☐ Bir şeyi anlatmak için çok sayıda sözcüğe ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Geveze olarak bilinmek
- ☐ Öğretmen ve aile üyelerinin sık sık sizden sessiz olmanızı istemeleri
- ☐ Kamelerde çok konuşmaya dair yorumlar bulunması
- ☐ Çok konuştuğu için ceza almak
- ☐ Okulda çok konuşarak başkalarını dersden alkoymak
- ☐ Konuşmalarda başkalarına fırsat vermemek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 7

Genellikle sorulan soru tamamlanmadan mı yanıt verirsiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Gevize olmak, aklından geçeni söylemek
- ☐ Konuştuğu şeyleri öncesinde düşünmemek
- ☐ İnsanlar sözlerini bitirmeden cevap vermek
- ☐ Başkalarının cümlelerini tamamlamak
- ☐ Patavatsız olmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Gevize olmak, düşünmeden konuşmak
- ☐ Okulda sorulara ilk yanıt veren kişi olmayı istemek
- ☐ Yanlış olsa dahi ilk önce cevap vermek
- ☐ Başkaları cümlelerini bitirmeden söz girmek
- ☐ Patavatsızca konuştuğu için kınacı olmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 8

Genellikle sıra beklemekte zorluk çeker misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Kuyrukta beklemekte güçlük çekmek, öne geçmek
- ☐ Trafikte/trafik sıkışığında sabırla beklemekte güçlük çekmek
- ☐ Konuşmalarda sırası beklemekte zorluk çekmek
- ☐ Sabırsız olmak
- ☐ İlişkilerde/işlere hızlı başlamak ya da sabırsızlıktan bunları çabuk bırakmak
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Grup etkinlikleri/oyunlarda sıra bekleyememek
- ☐ Sınıfta sırası bekleyememek
- ☐ Hep ilk konuşan ya da harekete geçen olmak
- ☐ Kolayca sabrının taşması
- ☐ Sağa sola bakmadan yola atlayıp kanyardan kanyaya geçmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

H/D 9

Genellikle başkalarının işlerini böler ya da onları rahatsız eder misiniz? Ve çocukluğunuzda bu durum nasıl idi?

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ☐ Başkalarının işine karışmakta acele etmek
- ☐ Başkalarını bölmek
- ☐ İstenmediği halde başkalarını uğraşları sırasında rahatsız etmek
- ☐ Başkalarının işlerine karıştığı yönünde eleştirilme
- ☐ Başkalarının sınırlarına saygı duymakta güçlük
- ☐ Her konu hakkında bir fikir sahibi olmak ve bunu hemen ifade etmek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ☐ Başkalarının oyununu bölmek
- ☐ Başkalarının konuşmalarını bölmek
- ☐ Her şeye tepki vermek
- ☐ Bekleyememek
- ☐ Diğer:

Belirti var mı? ☐ Evet / ☐ Hayır

Ek ölçüt A

Erişkinlik dönemi:

Yukandaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıydı, ya da onlara kıyasla daha sık yaşıyor musunuz?

☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk dönemi:

Yukandaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde aklınıza olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı, ya da bunları yaptığınızda kıyasla daha sık yaşıyor musunuz?

☐ Evet / ☐ Hayır

Bölüm 3: Belirtiler sonucu yaşanan Bozulma (DSM-IV B, C ve D ölçütleri)

Ölçüt B

Yukarıda bahsedilen dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde her zaman var mıydı?

- ☐ Evet (bazı belirtiler yedi yaşımdan önce de vardı)
- ☐ Hayır

Hayırsa, başlangıç yaşı:

Ölçüt C

Yukarıda bahsedilen belirtilerle ilgili olarak hangi alanlarda sorunlar yaşıyorsunuz veya yaşamaktasınız?

Erişkinlik dönemi

İş/Eğitim

- ☐ İş için gerekli eğitimlerin tamamlanmaması
- ☐ İşin eğitim düzeyinin altında olması
- ☐ Bir işyerinden çabuk ayrılmak
- ☐ Çok sayıda kısa süreli işlerde çalışma, sık iş değiştirmeyi alışkanlık haline getirmek
- ☐ İdari işlerde/plan yaparken güçlük çekmek
- ☐ Bir işte terfi edememek
- ☐ İşyerinde yeterli performansı gösterememek
- ☐ Kavga ederek ayrılmak ya da işten çıkarılmak
- ☐ Belirtiler sonucu hastalık yardımı/ maluliyet maaşı almak
- ☐ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Diğer:

İlişkiler ve/veya aile

- ☐ İlişkilerde çabuk ayrılmak
- ☐ Anı ve dürtüsel biçimde ilişkilere bağlamak/bıtmak
- ☐ Belirtiler nedeniyle ilişkideki dengenin bozuk olması
- ☐ İlişki sorunları, çok tartışmak, samimiyet eksikliği
- ☐ Belirtilerden dolayı boşanma
- ☐ Belirtilerden dolayı cinsellik sorunları
- ☐ Belirtilerden dolayı çocuk yetiştirme sorunları
- ☐ Ev işleri ve/veya ev idaresinde güçlük çekmek
- ☐ Ekonomik sorunlar veya kumar
- ☐ İlişki başlatma korkusu
- ☐ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi

Eğitim

- ☐ Eğitim seviyesinin zeka ya göre beklenenin altında kalması
- ☐ Konsantrasyon sorunları nedeniyle sınıfta kalmak
- ☐ Eğitimi yarım bırakmak/okuldan atılmak
- ☐ Eğitimin tamamlanması için geçen sürenin normalden çok daha uzun olması
- ☐ Zeka düzeyine uygun eğitim almak için çok fazla emek harcamak
- ☐ Ödev yapmakta zorlanmak
- ☐ Belirtiler nedeniyle özel eğitim alınması
- ☐ Davranışları/konsantrasyonu hakkında öğretmenlerin uyarıda bulunması
- ☐ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ☐ Diğer:

Aile

- ☐ Kardeşlerle sık sık kavga etmek
- ☐ Sık sık ceza almak veya dayak yemek
- ☐ Çatışmalardan dolayı aile ile az temas kurmak
- ☐ Anababaların yapılandırılmasına/kurallarına normalde olduğundan daha uzun süre ihtiyaç duymak
- ☐ Diğer:

Erişkinlik dönemi (dönem)

Sosyal ilişkiler

- ☐ Sosyal ilişkilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ☐ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ☐ Sosyal temalar başlatmakta güçlük çekmek
- ☐ Olumsuz deneyimlerden dolayı ıddiasız olmak, kendini ortaya koyamamak
- ☐ Özenli ve nazik olmamak (örn. kart göndermeyi/kutlama-hatalık- taziyi vb. konularda empati yapmayı/telefon etmeyi unutmak vs.)
- ☐ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ☐ Boş zamanlarda yeterince rahatlayamamak
- ☐ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ☐ Aşırı spor yapmaktan dolayı yaralanmalar
- ☐ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ☐ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ☐ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Dikkatsizce araba kullanmaktan dolayı kazalanerhliyetin alınması
- ☐ Heyecan anamak ve/veya çok fazla risk almak
- ☐ Karakola/adliyyeye düşmek
- ☐ Yeme kızıları
- ☐ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ☐ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ☐ Yaşadığı başarısızlıklar nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ☐ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ☐ Eleştiriyi aşırı derecede tepki vermek
- ☐ Mükemmeliyetçilik
- ☐ DEHB belirtilerinden dolayı endişeli olmak
- ☐ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi (dönem)

Sosyal Temalar

- ☐ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ☐ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ☐ Sosyal ilişkilere girmekte güçlük çekmek
- ☐ Olumsuz tecrübelerden dolayı ıddiasız olmamak
- ☐ Az sayıda arkadaşla sınırlı olmak
- ☐ Dalga geçilmesi
- ☐ Oylanmak/gruba dahil edilmemek
- ☐ Kabadaylık yapmak
- ☐ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ☐ Boş zamanda yeterince rahatlayamamak
- ☐ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ☐ Birçok spordan dolayı yaralanmalar
- ☐ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ☐ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ☐ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ☐ Sensasyon aramak ve/veya çok fazla risk almak
- ☐ Karakola/adliyyeye düşmek
- ☐ Bayırdan çok sayıda kaza geçmesi
- ☐ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ☐ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ☐ Başarısızlık tecrübeleri nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ☐ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ☐ Eleştiriyi aşırı derecede tepki vermek
- ☐ Mükemmeliyetçilik
- ☐ Diğer:

Erişkinlik dönemi: İki yada daha fazla (2x) alanda bozulma var mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Çocukluk ve ergenlik dönemi: İki yada daha fazla (2x) alanda bozulma var mı?

☐ Evet / ☐ Hayır

Görüşmenin sonu. Şimdi lütfen özetle devam ediniz.

Ölün özellikler:

D ve HD belirtilerinin özeti

Bölüm 1 ve 2’de hangi ölçütlerin puanlandığını belirtin ve toplayın

Ölçüt DSM-IV TR	Belirti	Erişkinlik döneminde var	Çocukluk döneminde var
A1a	D1. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar		
A1b	D2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık		
A1c	D3. Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür		
A1d	D4. Çoğu zaman yönergeleri izemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlamamaya bağlı değildir)		
A1e	D5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri, etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker		
A1f	D6. Çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmeyi ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir		
A1g	D7. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli şeyleri kaybeder (örn; oyuncaklar, okul ödevleri, kalem, kitaplar ya da anaç ve gereçler)		
A1h	D8. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınık		
A1i	D9. Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkan		
Dikkat Eksikliği Toplam ölçüt sayısı		/ 9	/ 9
A2a	H/D 1. Çoğu zaman elleri, ayakları kırkırkır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur		
A2b	H/D 2. Çoğu zaman Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar		
A2c	H/D 3. Çoğu zaman uygunuz olan durumlarda koşturup durur ya da sağa sola tımanır (sengellerde ya da erişkinlerde, özel huzursuzluk duyulan ile sınırlı olabilir)		
A2d	H/D 4. Çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır		
A2e	H/D 5. Çoğu zaman hareket halindedir ya da sanki bir motor takılıymış gibi davranır		
A2f	H/D 6. Çoğu zaman çok konuşur		
A2g	H/D 7. Çoğu zaman sorulan sorular tamamlanmadan önce cevabını yaperir		
A2h	H/D 8. Çoğu zaman anasını bekleme güçlüğü vardır		
A2i	H/D 9. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn; başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar)		
Hiperaktivite/Dürtüsellik toplam Ölçüt sayısı		/ 9	/ 9

Puanlama Formu

DSM-IV Ölçüt A	Çocukluk dönemi D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? H/D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? Erişkinlik dönemi* D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? H/D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı?	☐ Evet / ☐ Hayır ☐ Evet / ☐ Hayır ☐ Evet / ☐ Hayır ☐ Evet / ☐ Hayır
DSM-IV Ölçüt B	Belirtiler ve kısıtlamalarla seyreden yaşam boyu süren bir örüntüye işaret ediyor mu?	☐ Evet / ☐ Hayır
DSM-IV Ölçüt C ve D	Belirti ve kısıtlamalar kendisini en az 2 yaşam alanında göstermektedir Erişkinlik dönemi Çocukluk dönemi	☐ Evet / ☐ Hayır ☐ Evet / ☐ Hayır
DSM-IV Ölçüt E	Belirtiler başka bir ruhsal bozuklukla (daha iyi) açıklanamaz	☐ Hayır ☐ Evet
	Tara tamamlayıcı bilgi kaynağın tarafından destekleniyor mu? Anababa/erkek kardeş/kız kardeş/diğer ** Partner/ iyi bir arkadaş /diğer ** Okul kameleri 0 = hiç/az destek 1 = biraz destek 2 = belirgin bir destek	☐ UD ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ UD ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ UD ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 Açıklama:
	DEHB Tanısı***	☐ Hayır Evet, alt tipi ☐ 314.01 Bileşik tip ☐ 314.00 Dikkatsizlik önde ☐ 314.01 Hiperaktivite-dürtüsellik önde

* Yapılan araştırmalara göre erişkin dönemde, dikkat sorunları ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik sorunlarının 4 ya da daha fazla sayıda olması, DEHB tanısı konması için yeterlidir. Kooij et al., Internal and external validity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine* 2005; 35(8):817-827. Barkley RA: Age dependent decline in ADHD: True recovery or statistical illusion? *The ADHD Report* 1997; 5:1-5.

** Tamamlayıcı bilginin kimden alındığını belirtiniz.

*** Çocukluk dönemi ve erişkinlikte belirlenmiş olan alt tipler farklı ise, tanıda güncel erişkin alt tipi yürürlüktedir.

DIVA 2.0

TÜRKÇE

DIVA
Foundation

Yetiştiklerinde DEHB
için Tanısal Görüşme